

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA
FARMACEUTICA



TESIS DOCTORAL

**Análisis retrospectivo de las deficiencias de
calidad encontradas en los master files de
ingredientes activos farmacéuticos para la
precalificación de medicamentos por la
Organización Mundial de la Salud**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Isabel Ortega Diego

DIRECTORA

Irene Teresa Molina Martínez

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LAS DEFICIENCIAS DE CALIDAD
ENCONTRADAS EN LOS MASTER FILES DE INGREDIENTES ACTIVOS
FARMACÉUTICOS PARA LA PRECALIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS
POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

Isabel Ortega Diego

Tesis Doctoral dirigida por:
Dra. Irene T. Molina Martínez

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Dra. Dña. Irene T. Molina Martínez, Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título "Análisis retrospectivo de las deficiencias de calidad encontradas en los master files de ingredientes activos farmacéuticos para la precalificación de medicamentos por la Organización Mundial de la Salud", elaborada por Dña Isabel Ortega Diego ha sido realizada bajo mi dirección en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y, una vez concluida, autorizo su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Madrid, a 25 de Abril de 2016



Disclaimer

El autor ha realizado su doctorado al mismo tiempo que trabaja en la Organización Mundial de la Salud. El autor es el único responsable de las opiniones expresadas en esta tesis. Estas opiniones no representan necesariamente las decisiones o políticas de la Organización Mundial de la Salud.

The autor has been studying for her doctorate alongside her employment at the World Health Organization. The author alone is responsible for the views expressed in this thesis. These views do not necessarily represent the decisions or policies of the World Health Organization.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra Irene Teresa Molina Martínez por haberme permitido realizar esta tesis doctoral y por haberme tutelado todos estos años, desde el DEA. Quiero darle las gracias por su continuo interés, generosidad, disponibilidad, flexibilidad, consejos, ideas, paciencia y correcciones en estos años, en los que ha creído, mucho más que yo, que este proyecto era posible.

I would like to thank Dr Matthias Stahl (Head of Assessment at WHO Prequalification Team - Medicines) for his continuous support and trust. Without him I would not have been able to carry out this research and write this thesis. I also would like to thank him for his valuable contribution to the study on APIMF deficiencies and to the summary of this thesis.

I would also like to thank Dr Antony Fake (API Focal Point at WHO Prequalification Team-Medicines) for his valuable contribution and ideas to the APIMF deficiencies study as well as for his help on technical aspects. Some of his API quality presentations were also very useful for the writing of this thesis.

Finally, I would also like to thank Dr Lembit Rõgo (former Head of Regulation of Medicines and other Health Technologies at WHO) for his support and for allowing this PhD project.

Al Dr Francisco Salmerón por recordarme año tras año la necesidad de realizar una tesis doctoral y por su apoyo incondicional así como confianza para facilitar el que yo pudiese realizar este proyecto en la OMS.

A la Dra Esperanza Porqueras y a la Dra María Luisa Moreno que también se encargaron de recordarme que éste era un paso importante en la formación de un funcionario, y que podía realizarse en cualquier momento de la vida administrativa.

A los demás compañeros de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en particular de la División de Productos Biológicos y Biotecnología, que año tras año me han preguntado y alentado a escribir esta tesis y muy especialmente a las Antimicrobianas. Gracias Raquel por convencerme; gracias Bárbara por ayudarme con tu experiencia en los trámites; gracias Alfredo por tus consejos en Copenhague; gracias Marcos por tu interés.

I would also like to thank you my colleagues and friends at WHO PQTm and WHO for encouraging me.

A Izas por hacerme las gestiones en la universidad siempre en modo zen a pesar de las adversidades administrativas.

A Mercedes por su ayuda con la edición de esta tesis.

A mis amigos, en especial a aquellos que han vivido de cerca mi tesis y la han padecido, y a todos los que me han aconsejado y alentado en algún momento del proceso.

A mi familia (gracias Antonio por ayudarme con las traducciones) por sus valiosos consejos y apoyo moral siempre.

A mis padres por su ayuda incondicional en todo y por darme apoyo logístico y anímico mientras escribía esta tesis.

A Javi, que ha seguido de muy cerca todo el proceso y sufrido sus consecuencias, sin cuyo apoyo, como siempre incondicional, no hubiese podido ni empezar.

Para Javi

ÍNDICE

SUMMARY	19
RESUMEN	25
ABREVIATURAS	33
1. INTRODUCCIÓN	41
1.1. La regulación de los medicamentos y el acceso a los medicamentos	41
1.1.1. El derecho a acceder a los medicamentos	41
1.1.2. La regulación de los medicamentos en los países desarrollados	41
1.1.3. La deficiente regulación farmacéutica en los países en desarrollo	43
1.2. Los problemas en la calidad de los medicamentos en los países en desarrollo: medicamentos falsificados y subestándar	44
1.3. La calidad de los ingredientes activos farmacéuticos y su evaluación en el marco de las solicitudes de autorización de los medicamentos en los países desarrollados	46
1.3.1. Los ingredientes activos farmacéuticos y su calidad	46
1.3.2. La evaluación de la calidad de los APIs por las autoridades rigurosas de reglamentación	46
1.3.3. Las modalidades para presentar la documentación de calidad de los APIs en las solicitudes de comercialización de medicamentos en las autoridades rigurosas de reglamentación	48
1.4. La evaluación de los APIs en los países en desarrollo	50
1.5. La precalificación de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud	52
1.5.1. La Organización Mundial de la Salud	52
1.5.2. Los orígenes del Equipo de Precalificación de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud	52
1.5.3. La Precalificación de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud a día de hoy	53
1.6. La evaluación de la calidad de los APIs en el PQTm y los APIMFs	58
1.6.1. Documentación para avalar la calidad de un API en un expediente de solicitud de precalificación de un medicamento	58
1.6.2. Los <i>Active Pharmaceutical Ingredient Master Files</i> (APIMFs) enviados al PQTm y su procedimiento	59
1.6.3. La calidad de los APIs descritos en los APIMFs evaluados en el PQTm	60
2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTOS	65
3. MATERIALES Y MÉTODOS	69

3.1.	Metodología de la evaluación y detección de deficiencias	69
3.2.	Clasificación de las deficiencias en función de la sección del CTD	70
3.2.1.	Clasificación de las deficiencias en función de la sección del CTD	71
3.2.2.	Clasificación de las deficiencias en función de la subsección del CTD	71
3.2.3.	Clasificación de las deficiencias en función de la subsección del CTD y del año	72
3.2.4.	Clasificación descriptiva de las deficiencias según su contenido	72
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	77
4.1.	Síntesis de los procedimientos que incluyen la evaluación del APIMF en el PQTm	77
4.1.1.	Organización documental de los APIMFs	77
4.1.2.	Proceso seguido en el procedimiento del APIMF	80
4.1.3.	Proceso seguido en la precalificación de APIs	82
4.1.4.	Consideraciones sobre los APIMFs incluidos en el estudio	83
4.2.	Análisis de los requerimientos y directrices seguidos en la evaluación técnica de los APIMFs	85
4.2.1.	Resumen de los aspectos de calidad del API en un APIMF desde el punto de vista de la evaluación	85
4.2.2.	Requerimientos y directrices aplicables a los APIMFs durante los años del estudio (2007-2013)	90
4.2.2.1.	Directrices aplicables a la sección de información general (3.2.S.1) incluyendo nomenclatura, estructura y propiedades generales	94
4.2.2.2.	Directrices aplicables a la subsección de fabricante(s) (3.2.S.2.1)	96
4.2.2.3.	Directrices aplicables a la sección de descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso (3.2.S.2.2)	97
4.2.2.4.	Directrices aplicables a la sección de control de materiales (3.2.S.2.3)	102
4.2.2.5.	Directrices aplicables a la sección de control de las etapas críticas y los productos intermedios (3.2.S.2.4)	108
4.2.2.6.	Directrices aplicables a la sección de elucidación de la estructura y otras características (3.2.S.3.1)	111
4.2.2.7.	Directrices aplicables a la sección de impurezas (3.2.S.3.2)	114
4.2.2.8.	Directrices aplicables a las subsecciones de especificaciones del API y su justificación (3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.5)	124
4.2.2.9.	Directrices aplicables a las subsecciones de procedimientos analíticos y validación de los procedimientos analíticos (3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3)	132
4.2.2.10.	Directrices aplicables a la sección de análisis de lotes (3.2.S.4.4)	135
4.2.2.11.	Directrices aplicables a la sección de estándares o materiales de referencia (3.2.S.5)	137
4.2.2.12.	Directrices aplicables a la sección sistema de cierre/envase (3.2.S.6)	139
4.2.2.13.	Directrices aplicables a la sección de estabilidad (3.2.S.7) incluyendo resumen y conclusiones sobre estabilidad, protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad, y datos de estabilidad	141
4.3.	Análisis de las deficiencias encontradas en los APIMFs por sección y subsección del CTD	152
4.3.1.	Análisis de las deficiencias encontradas en los APIMFs por sección del CTD	152

4.3.2.	Análisis de las deficiencias encontradas en los APIMFs por subsección del CTD y patrón de las deficiencias	155
4.3.3.	Análisis de las deficiencias individuales	158
4.3.3.1.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la sección 3.2.S.1	168
4.3.3.2.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.2.1	169
4.3.3.3.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.2.2	171
4.3.3.4.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.2.3	178
4.3.3.5.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.2.4	188
4.3.3.6.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.3.1	190
4.3.3.7.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.3.2	191
4.3.3.8.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a las subsecciones 3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.5	195
4.3.3.9.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3	199
4.3.3.10.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.4.4	201
4.3.3.11.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la sección 3.2.S.5	203
4.3.3.12.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la sección 3.2.S.6	204
4.3.3.13.	Análisis de las deficiencias comunes relativas a la sección 3.2.S.7	206
4.4.	Análisis comparativo de las deficiencias encontradas en los APIMFs con estudios de deficiencias recogidas en dossiers de APIs evaluados por SRAs	211
4.4.1.	Comparación con las deficiencias para los APIs recogidas por la USFDA	212
4.4.2.	Comparación con las deficiencias para los APIs recogidas por el EDQM	214
4.4.3.	Comparación con las deficiencias para los APIs recogidas por la EMA	216
4.4.4.	Consideraciones sobre el patrón de deficiencias de los APIMFs y las deficiencias recogidas por SRAs	218
4.5.	Análisis de la evolución de las deficiencias en los APIMFs a lo largo del tiempo	220
4.5.1.	Evolución de las deficiencias de los APIMFs por subsección del CTD y año	220
4.5.2.	Evolución de las deficiencias de los APIMFs por subsección del CTD y año, y para un mismo solicitante	222
4.5.3.	Consideraciones sobre la evolución de las deficiencias en los APIMFs	226
4.5.4.	Consideraciones sobre la evolución del procedimiento del APIMF	232
5.	CONCLUSIONES	237
6.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	241
7.	ANEXO	255

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3-1: Secciones y subsecciones del CTD empleadas para clasificar las deficiencias y su contenido (se muestran subrayadas).	72
Tabla 4-1: Contenido mínimo de información en la parte abierta y en parte cerrada de los APIMFs en función de la sección del CTD.	79
Tabla 4-2: Correlación de los aspectos críticos de calidad del API en un APIMF, desde el punto de vista de la evaluación, con las secciones y subsecciones del CTD.	86
Tabla 4-3: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.1	94
Tabla 4-4: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.2.1	96
Tabla 4-5: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.2.2	98
Tabla 4-6: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.2.3	103
Tabla 4-7: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.2.4	109
Tabla 4-8: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.3.1	112
Tabla 4-9: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.3.2	115
Tabla 4-10: Directrices aplicables a las subsecciones 3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.5	125
Tabla 4-11: Directrices aplicables a las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3	133
Tabla 4-12: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.4.4	136
Tabla 4-13: Directrices aplicables a la sección 3.2.S.5	138
Tabla 4-14: Directrices aplicables a la sección 3.2.S.6	140
Tabla 4-15: Directrices aplicables a la sección 3.2.S.7	143
Tabla 4-16: Condiciones de estabilidad para los estudios de estabilidad a largo plazo para APIs que no requieren conservación en nevera o en congelador (según la zona climática).	147
Tabla 4-17: Condiciones de temperatura y HR de los estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo para APIs que requieren ser conservados en nevera o en congelador.	148
Tabla 4-18: Número de deficiencias observadas en los APIMFs en función de la sección del CTD	153
Tabla 4-19: Descripción de las deficiencias más frecuentes por subsección del CTD	167
Tabla 4-20: Número de APIMFs y número medio de deficiencias correspondientes a cada año.	220
Tabla 4-21: Número de APIMFs y número total de deficiencias por APIMF (media) por año y solicitante	223
Tabla 4-22: Compilación de las diferentes directrices sobre la calidad de los APIs disponibles en los años 2007-2013 junto con las organizaciones que las editaron y el año de la primera publicación	230

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1: Esquema del procedimiento del DMF 50

Figura 1-2: Esquema del procedimiento de precalificación de medicamentos de la OMS. 56

Figura 4-1: Esquema del procedimiento de los APIMFs 81

Figura 4-2: Esquema del procedimiento de Precalificación de APIs y de su uso en otras jurisdicciones..... 83

Figura 4-3: Esquema de los procedimientos en los que se emplean los APIMFs y de sus diferencias 83

Figura 4-4: Aspectos críticos de calidad a evaluar en un API..... 86

Figura 4-5: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año..... 221

Figura 4-6: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año para el solicitante 1 224

Figura 4-7: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año para el solicitante 2 224

Figura 4-8: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año para el solicitante 3 225

Figura 4-9: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año para el solicitante 4 225

Summary

SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF QUALITY DEFICIENCIES FOUND IN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT MASTER FILES (APIMFs) IN SUPPORT OF PREQUALIFICATION OF MEDICINES BY THE WORLD HEALTH ORGANIZATION.

INTRODUCTION

An adequate regulation of medicines, such as the one existing in developed countries, ensures that the products that reach the patient have acceptable quality, safety and efficacy, as well as correct product information. These regulatory systems are limited in developing countries, which leads to frequent quality problems with medicines. The World Health Organization (WHO) Prequalification Team-Medicines (PQTm) is responsible, since its inception in 2001, for assessing the quality, safety and efficacy of priority essential medicines for supply by the United Nations (UN) procurement agencies. This is particularly important since most of these medicines have not previously undergone assessment by a stringent regulatory authority (SRA). PQTm guarantees that an independent body verifies the quality of these medicines to ensure that resources are not spent on medicines of unknown quality, safety and efficacy. The programme covers therapeutic areas of critical importance such as HIV, malaria, tuberculosis, reproductive health, influenza, and neglected tropical diseases, as well as zinc for the treatment of diarrhea.

In PQTm medicines are assessed, by experts from national regulatory authorities (NRAs) from both developed and developing countries, according to WHO guidelines and other internationally accepted stringent regulatory guidelines. Most of the medicines assessed by PQTm are manufactured and sold in developing countries. More than 400 medicinal products have been prequalified to-date by PQTm, most of them multisource products (generics). The list of prequalified medicines is published in PQTm website and is widely used at national and international level by agencies and organizations that supply medicines in countries where national regulatory systems are weak or non-existent. The prequalification of medicines, however does not obviate the need for registration of these medicines by NRAs in the countries. WHO is not a supra-national regulatory authority and cannot bypass NRAs. Quality assessment of a medicine also requires quality assessment of the active pharmaceutical ingredient(s) (APIs) that are part of the finished product, along with the excipients. This is the approach adopted by all SRAs since a quality medicine starts with a quality API. A quality API is an active substance that presents adequate physicochemical and purity properties and is produced in a consistent manner in a manufacturing site that complies with good manufacturing practice (GMP). Since the late 1980s, there are international stringent regulatory guidelines related to the quality of APIs. These guidelines are aimed at applicants for the purpose of issuing a marketing authorization and require that the applicants present complete data about the manufacture and control of the APIs for a detailed assessment. However, as of today very few NRAs from developing countries perform a complete assessment of the quality of APIs as part of their evaluation to issue marketing authorizations for medicines.

In PQTm there are different options for the manufacturers to present API quality information in a dossier for the prequalification of a medicine. The one that is mainly used since 2006 is the API Master File (APIMF) procedure. APIMFs, also known as Drug Master Files (DMFs) in SRAs, are assessed separately from the finished product and make it possible to protect the know-how of the API manufacturer and related confidential information, since the API manufacturer and the finished

Summary

product manufacturer are often competitors. APIMFs submitted to PQTm can also be used for the API prequalification procedure. This procedure began in 2010 and involves publication of APIs that meet WHO quality and GMP standards. More than 80 APIs have been prequalified to date.

The majority of APIs described in APIMFs and assessed within PQTm originate from developing countries and are targeted for priority medicines to be used in those countries. Manufacturers compile and submit information in APIMFs according to the requirements and sections of the Common Technical Document (CTD). There can be multiple rounds of interaction between PQTm and the manufacturers until the APIMF is finally accepted. When an APIMF is deemed acceptable and the specific API is manufactured in a site compliant with GMP, the API is considered to be of acceptable quality in all respects, except for those that need further assessment in the context of the finished product.

OBJECTIVES

Since 2006, PQTm assesses APIMFs submitted in support of the quality of the API in medicines. It has been observed that the number of APIMF deficiencies is high, which lengthens the time to the prequalification of medicines.

The main objective of this work was to study the type and number of API quality deficiencies found in APIMFs to:

- a) Identify and analyse the most frequent API issues, to establish recommendations or other actions by PQTm.
- b) Study the change in deficiencies, to determine whether APIMFs improve over time, and to review the development of the APIMF procedure.

To achieve these objectives, the approach of this thesis was:

- 1- To review the procedures that include the technical assessment of APIMFs.
- 2- To analyse the requirements and guidelines used in the technical assessment of APIMFs.
- 3- To classify and analyse all the API quality deficiencies found in the APIMFs.
- 4- To compare the deficiencies found in the PQTm APIMFs with the findings in other studies of API quality deficiencies, by SRAs.
- 5- To analyse changes in APIMF deficiencies over time.

MATERIALS AND METHODS

Once an APIMF has been assessed, PQTm sends a letter to the applicant with the list of deficiencies found. The applicant is asked to respond and update their dossier with the requested information.

In the present study, the type and extent of deficiencies raised after the first assessment of the APIMF and which were sent out by PQTm to the APIMF applicant (i.e., the first deficiency letter) were investigated.

Summary

The study covered all deficiency letters sent during a 7-year period from 1 January 2007 to 31 December 2013 for non-sterile APIs in APIMFs that were assessed for the first time. A total of 10 APIMFs received in this period were excluded from the study since some of the quality deficiencies had been communicated to the applicant as part of the assessment of the finished product or as part of the assessment of sister files. A total of 182 APIMFs were included from a total number of 59 applicants.

All quality deficiencies were collected and classified according to the corresponding CTD section and subsection, and according to the year in which the deficiency letter was sent. In addition, deficiencies were classified by their content or the specific requirement, and groups of commonly raised deficiencies were established and quantified.

RESULTS

First, the two procedures that include the assessment of APIMFs - the APIMF procedure and the API prequalification procedure - were described and the organization of the contents of an APIMF was presented.

Next, all specific API quality requirements included in the international technical guidelines for applicants available during the period of the study and used by PQTm for the assessment of the APIMFs, were presented by CTD subsection. The use of pharmacopoeial monographs was also outlined.

A total of 6421 deficiencies were collected from the 182 APIMFs. Their classification identified those CTD sections and subsections with the greatest number of issues in the APIMFs. More than 50% of the total number of deficiencies related to the manufacturing sections of the CTD, followed by deficiencies concerning the impurities, the API specification and the stability sections of the CTD. A pattern of API deficiencies across the different CTD subsections was identified. Finally, each of the common individual deficiencies and their frequency in the APIMFs was analysed in detail taking into consideration guideline requirements and possible causes. Concerning the latter the analysis suggested that guidelines relating to API quality were complex and that manufacturers experienced difficulties in understanding some of the requirements.

Subsequently, the deficiencies found in the APIMFs were compared to published studies on API quality deficiencies performed by the United States Food and Drug Administration (USFDA), the European Directory for the Quality of Medicines (EDQM) and the European Medicines Agency (EMA). This comparison showed that most of the common API deficiencies found in the APIMFs were also identified by SRAs.

Finally the pattern of API deficiencies across the different CTD subsections was studied over time and furthermore in greater detail for the 4 applicants that submitted more than 10 APIMFs in the study period. The results did not suggest an improvement in the quality of the APIMFs over time, highlighting the need for greater guidance and technical assistance to API manufacturers submitting APIMFs to PQTm.

CONCLUSIONS

1. The guidelines used by PQTm for the assessment of APIMFs are based on the guidelines developed by SRAs on API quality. The development of these guidelines was initiated by SRAs in the late 1980s and has undergone continual development since that time.

Summary

2. The present study of the quality deficiencies of APIs described in APIMFs identified problems related to all CTD subsections. Most of the deficiencies were related to critical areas of the dossier, such as the control of materials, the API method of preparation, the stability and the impurities and their control. The results showed that the majority of APIMFs submitted to PQTm are not complete and that the manufacturers often show a lack of knowledge of international guidelines and are inexperienced in the process of compiling APIMFs. The observed deficiencies also indicate that manufacturers have difficulties in understanding certain international requirements.
3. The pattern of deficiencies in APIMFs is similar to the findings by SRAs that assess APIs for generic medicines, such as the EDQM. However applicants to PQTm seem to be less experienced. Most of the deficiencies found in the APIMFs in PQTm have also been noted by USFDA and EMA. This shows that PQTm applies international requirements similar to those of SRAs and that API manufacturers that submit dossiers to PQTm and to SRAs experience the same difficulties in meeting or understanding such international requirements.
4. In this study the APIMF assessment practices within PQTm were scrutinized. The APIMF assessment procedure within PQTm is shown to be mature and consolidated and consistently applies regulatory criteria similar to those used by SRAs.
5. The analysis made provide evidence of the complexity of guidelines and pharmacopoeial monographs relating to API quality. This suggests a need for additional guidance with respect to the CTD areas in which APIMF issues are frequent, and furthermore that there should be investment in resources to provide technical assistance to the manufacturers. These activities could reduce the number of common and repetitive deficiencies in APIMFs, shortening APIMF acceptance times and thus avoiding unnecessary delays in prequalifying medicines dossiers that use APIMFs to present the API quality data.
6. Finally, the study illustrates the need to continue promoting the use of prequalified medicines, in which the API quality has been assured. In fact, the results of this study are an important reminder that the quality of the APIs in the market cannot be taken for granted, since the same types of deficiencies were persistently observed both within PQTm and by other agencies. The approval for sale of medicines in which the API has not undergone sufficient assessment jeopardises the quality, efficacy and safety of these medicines and this presents a challenge to NRAs in resource limited settings. PQTm, in addition to intensifying the activities of guidance development and technical assistance with respect to the API manufacturers, therefore needs to continue its efforts to encourage and strengthen the regulatory systems, by promoting the assessment of API quality and DMFs in the NRAs of resource limited countries.

Resumen

RESUMEN

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LAS DEFICIENCIAS DE CALIDAD ENCONTRADAS EN LOS *MASTER FILES* DE INGREDIENTES ACTIVOS FARMACÉUTICOS PARA LA PRECALIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

INTRODUCCIÓN

Una regulación adecuada de los medicamentos, como la que existe en los países desarrollados, permite garantizar que los productos que llegan al paciente tengan una calidad, seguridad y eficacia adecuadas, así como una información correcta. En los países en desarrollo estos sistemas de regulación son limitados, por lo que son habituales los problemas de calidad en los medicamentos. El Equipo de Precalificación de Medicamentos (PQTm) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se encarga, desde su creación en el año 2001, de evaluar la calidad, seguridad y eficacia de medicamentos prioritarios esenciales para su suministro por las agencias de abastecimiento de la Organización de Naciones Unidas (ONU). Esto es particularmente importante puesto que, por lo general, estos medicamentos no han sido evaluados previamente por autoridades de reglamentación rigurosas (SRAs). El PQTm asegura que la calidad de estos medicamentos es verificada por un organismo independiente para evitar el gasto de recursos en medicamentos de calidad, seguridad y eficacia desconocidas. El programa cubre áreas terapéuticas de crucial importancia como SIDA, malaria, tuberculosis, salud reproductiva, gripe, enfermedades tropicales desatendidas, así como zinc para el tratamiento de la diarrea.

Los medicamentos son evaluados en el PQTm por expertos procedentes de autoridades de reglamentación nacional (ARNs) tanto de países desarrollados como de países en desarrollo, de acuerdo con las directrices de la OMS y otras directrices rigurosas internacionalmente aceptadas. La mayor parte de los medicamentos evaluados por el PQTm se fabrican y se venden en países en desarrollo. El PQTm ha precalificado más de 400 medicamentos hasta la fecha, siendo la mayoría de ellos medicamentos genéricos. La lista de medicamentos precalificados se publica en la página web del PQTm y es ampliamente utilizada tanto a nivel nacional como internacional por agencias u organizaciones que abastecen de medicamentos a países donde los sistemas regulatorios son limitados o inexistentes. La precalificación de medicamentos no sustituye, sin embargo, la necesidad de que éstos sean registrados por las ARNs de los países. La OMS no es una autoridad de reglamentación supra-nacional y no puede reemplazar el papel de las ARNs.

Para evaluar la calidad de los medicamentos, es necesario evaluar también la calidad del o de los Ingredientes Activos Farmacéuticos (APIs) que forman parte, junto con los excipientes, del producto terminado. Éste es el enfoque empleado por todas las SRAs ya que un medicamento de calidad empieza por tener un API de calidad. Un API de calidad es una sustancia activa que presenta unas características fisicoquímicas y de pureza adecuadas, y que es fabricada de manera consistente en un lugar de fabricación que cumple con buenas prácticas de fabricación (GMPs). Existen desde finales de los años 1980 directrices internacionales publicadas por las SRAs sobre la calidad de los APIs. Estas directrices están dirigidas a los solicitantes de la autorización de comercialización de medicamentos y exigen que éstos presenten datos completos sobre la fabricación y control de los APIs para una evaluación pormenorizada. Sin embargo, muy pocas ARNs de países en desarrollo hacen a día de hoy

una evaluación completa de la calidad de los APIs como parte de los procesos de autorización de comercialización de los medicamentos.

En el PQTm existen varias modalidades para que los fabricantes presenten la información de calidad del API en sus solicitudes de precalificación de medicamentos. La que se emplea mayoritariamente desde el año 2006 es el uso del procedimiento del API *master file* (APIMF). Los APIMFs, también denominados Drug Master Files (DMFs) en las SRAs, se evalúan de manera separada al producto terminado y permiten preservar la confidencialidad de la información proporcionada por el fabricante de principio activo, ya que a menudo éste y el fabricante del producto terminado son competidores. Los APIMFs remitidos al PQTm también pueden servir para el procedimiento de precalificación de los APIs. Este procedimiento fue inaugurado en el año 2006 y conlleva la publicación de aquellos APIs que cumplen los requerimientos de la OMS y que son fabricados de acuerdo a las GMPs. Hasta la fecha han sido precalificados más de 80 APIs.

Los APIs descritos en los APIMFs que se evalúan en el PQTm proceden en su mayoría de países emergentes y están destinados a medicamentos prioritarios para su uso en países en desarrollo. Los fabricantes compilan y envían la información de calidad del API en los APIMFs según los requerimientos y secciones del Documento Técnico Común (CTD). Puede haber múltiples comunicaciones entre el PQTm y los fabricantes hasta que finalmente se acepte el APIMF. La aceptación de un APIMF implica que si el API es fabricado en condiciones de GMPs, se considera de calidad adecuada en todos los aspectos descritos, excepto en aquellos que requieren una evaluación adicional en el contexto del producto terminado.

OBJETIVOS

El PQTm evalúa desde el año 2006 los APIMFs remitidos para avalar la calidad de los APIs en los medicamentos para los que se solicita la precalificación. Se ha observado que el número de deficiencias en los APIMFs es elevado y que esto retrasa la precalificación de los medicamentos.

El objetivo principal de este trabajo fue estudiar el tipo y número de deficiencias de calidad de los APIs recogidas en los APIMFs para:

- a) Identificar y analizar los problemas más frecuentes de los APIs, con el fin de establecer recomendaciones u otras acciones del PQTm.
- b) Estudiar la evolución de dichas deficiencias con el fin de verificar si existen mejoras en los APIMFs a lo largo del tiempo y también de analizar la evolución del procedimiento del APIMF.

Para conseguir este objetivo, el planteamiento de esta memoria fue el siguiente:

- 1- Revisar los procedimientos que incluyen la evaluación técnica de los APIMFs en el PQTm.
- 2- Analizar los requerimientos y directrices empleados en la evaluación técnica de los APIMFs.
- 3- Clasificar y analizar todas las deficiencias de calidad encontradas en los APIMFs.
- 4- Comparar las deficiencias encontradas por el PQTm en los APIMFs con estudios de deficiencias recogidas en dossiers de APIs evaluados por SRAs.

5- Estudiar la evolución de las deficiencias de los APIMFs a lo largo del tiempo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Una vez que el APIMF es evaluado, el PQTm envía una carta a los solicitantes con la lista de deficiencias encontradas en el APIMF. Los solicitantes pueden contestar o alegar a las cuestiones aportando la información requerida.

En este estudio se investigaron el tipo y número de deficiencias señaladas tras la primera evaluación del APIMF y recogidas en la primera carta de deficiencias enviada por el PQTm al titular del APIMF. El estudio cubrió todas las cartas de deficiencias que fueron enviadas a lo largo de 7 años, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2013, para APIs no estériles en APIMFs que fueron evaluados por primera vez. Se excluyeron del estudio un total de 10 APIMFs recibidos en este periodo porque algunas de las deficiencias de calidad ya habían sido comunicadas a los solicitantes como parte de la evaluación del producto terminado o de la evaluación de dossiers similares. Se incluyeron un total de 182 APIMFs que fueron remitidos por un total de 59 solicitantes.

Todas las deficiencias de calidad de los APIs fueron recopiladas y clasificadas de acuerdo con la correspondiente sección y subsección del CTD, y en función del año en el que se envió la carta. Además, las deficiencias fueron clasificadas en función de su contenido o del requerimiento específico, estableciéndose conjuntos de deficiencias comunes y cuantificándose.

RESULTADOS

Primero se describieron los dos procedimientos que incluyen la evaluación de los APIMFs en el PQTm, el procedimiento del APIMF y el procedimiento de precalificación de APIs y se explicó la organización documental de los APIMFs.

A continuación se recopilaron todos los requerimientos de calidad para los APIs incluidos en aquellas directrices internacionales técnicas dirigidas a los solicitantes que estaban disponibles en los años del estudio y que fueron empleadas por el PQTm en la evaluación de los APIMFs. Los requerimientos se presentaron desglosados para cada subsección del CTD. También se explicó el uso de las monografías de farmacopea.

Se recogieron en los 182 APIMFs un total de 6421 deficiencias de calidad de los APIs. Su clasificación permitió identificar aquellas secciones y subsecciones del CTD que concentraron un mayor número de problemas en los APIMFs. Más del 50% del número total de deficiencias estuvieron relacionadas con las secciones de fabricación del CTD, seguido por deficiencias relativas a las secciones de CTD sobre impurezas, la especificación del API y su estabilidad. También se expuso el patrón de la distribución de las deficiencias por subsección del CTD. Finalmente, cada deficiencia común individual y su frecuencia en los APIMFs fue analizada detalladamente teniendo en cuenta los requerimientos de las directrices y las posibles causas. Este último análisis permitió sugerir que las directrices sobre la calidad de los APIs eran complejas y que los fabricantes tuvieron dificultades para entender algunos de los requerimientos.

Posteriormente, las deficiencias encontradas en los APIMFs fueron comparadas con estudios relativos a deficiencias de calidad de los APIs publicados por la Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA), la Dirección Europea para la calidad de medicamentos (EDQM) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esta comparación mostró que la mayor parte de las

deficiencias comunes de los APIs encontradas en los APIMFs también fueron identificadas por las SRAs.

Por último, se estudió el patrón de las deficiencias de los APIMFs en función de las diferentes secciones del CTD a lo largo del tiempo y de forma más detallada para los cuatro solicitantes que aportaron más de 10 APIMFs en el periodo de estudio. Los resultados no mostraron una mejora a lo largo del tiempo en la calidad de los APIMFs, evidenciando la necesidad tanto de desarrollo de directrices como de asistencia técnica a los fabricantes de APIs que remiten APIMFs al PQTm.

CONCLUSIONES

1. Las directrices empleadas por el PQTm para la evaluación de los APIMFs se basan en las directrices desarrolladas por las SRAs sobre calidad de los APIs. Estas directrices comenzaron a ser desarrolladas a finales de los años 1980 por las SRAs y han estado y siguen en constante evolución.
2. El estudio de las deficiencias de calidad de los APIs descritos en los APIMFs identificó problemas relacionados con todas las subsecciones del CTD. La mayoría de estas deficiencias estuvieron relacionadas con áreas críticas del dossier como el control de materiales, el proceso de fabricación del API, su estabilidad, y las impurezas y su control. Los resultados mostraron que la mayoría de los APIMFs remitidos al PQTm no estaban completos y que por lo general existe una falta de conocimiento de las directrices internacionales y de experiencia en la compilación de los APIMFs por parte de los fabricantes. Las deficiencias encontradas también denotan una dificultad por parte de los fabricantes a la hora de interpretar determinados requerimientos.
3. El patrón de deficiencias de los APIMFs es similar al recogido por SRAs que evalúan APIs para medicamentos genéricos, como el EDQM. Sin embargo los solicitantes del PQTm parecen tener menos experiencia. La mayoría de las deficiencias encontradas en los APIMFs también han sido señaladas por la USFDA y la EMA. Esto muestra que en el PQTm se aplican requerimientos internacionales similares a los de las SRAs y que los fabricantes de APIs que remiten dossiers al PQTm y a las SRAs experimentan problemas semejantes a la hora de cumplir o entender esos requerimientos internacionales.
4. Este estudio ha permitido someter a escrutinio las prácticas de evaluación de los APIMFs por parte del PQTm. De acuerdo con los resultados obtenidos, el procedimiento de evaluación de los APIMFs por el PQTm es maduro y consolidado y aplica, de manera consistente, criterios reglamentarios similares a los empleados por las SRAs.
5. En el análisis realizado se pone de manifiesto la complejidad de las directrices y monografías de farmacopea sobre la calidad de los APIs, y la necesidad de que se desarrollen guías adicionales con respecto a las áreas del CTD que conllevan problemas en los APIMFs, así como de que se destinen recursos para asistir técnicamente a los fabricantes. Estas actividades podrían disminuir el número de deficiencias comunes y repetitivas en los APIMFs, reduciendo de esta manera los tiempos de aceptación de los mismos y evitando, por tanto, retrasos innecesarios en los tiempos de precalificación de los medicamentos en cuyos dossiers se emplean APIMFs para presentar la parte de calidad del API.
6. Por último, el estudio muestra la necesidad de seguir promoviendo el uso de medicamentos precalificados, para los cuales la parte del API debe ser necesariamente evaluada y aceptada. De

Resumen

hecho, los resultados del estudio constituyen un aviso importante de que la calidad de los APIs en el mercado no puede darse por supuesta, dado que en los APIs presentados al PQTm y a otras agencias se observa de manera persistente el mismo tipo de deficiencias de calidad. La autorización de medicamentos en los que el API no ha sido adecuadamente evaluado puede poner en riesgo su calidad, seguridad y eficacia, y esto supone un reto para aquellos países en los que las agencias de reglamentación no disponen de recursos suficientes. Por tanto, se evidencia la necesidad de que el PQTm además de intensificar las actividades de desarrollo de directrices y de asistencia técnica respecto de los fabricantes de los APIs, continúe esforzándose en impulsar y reforzar los sistemas regulatorios promoviendo la evaluación de calidad de los APIs y de los DMFs en las ARNs de países con recursos limitados.

Abreviaturas

ABREVIATURAS

A

API (*Active Pharmaceutical Ingredient*): ingrediente activo farmacéutico.

APIMF (*Active Pharmaceutical Ingredient Master File*): documento maestro para ingrediente activo farmacéutico.

ARN: autoridad de reglamentación nacional.

ASMF (*Active Substance Master File*): documento maestro para sustancia activa.

B

BCS (*Biopharmaceutics Classification System*): sistema de clasificación biofarmacéutica.

BP (*British Pharmacopoeia*): Farmacopea Británica.

C

CEP (*Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia*): certificado de conformidad con las monografías de la Farmacopea Europea.

CPQ: Certificado de confirmación de la precalificación del API.

CQA (*Critical Quality Attribute*): atributo crítico de calidad.

CRO (*Clinical Research Organization*): organización de investigación clínica.

CTD (*Common Technical Document*): documento técnico común.

D

DMF (*Drug Master File*): documento maestro de sustancia activa.

DSC (*Differential Scanning Calorimetry*): calorimetría diferencial de barrido.

E

EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines*): Dirección Europea para la calidad de medicamentos.

EMA (*European Medicines Agency*): Agencia Europea de Medicamentos.

EOI (*Expression of Interest*): invitación para manifestación de interés.

F

FPP (*Finished Pharmaceutical Product*): producto terminado.

G

GCP (*Good Clinical Practice*): buenas prácticas clínicas.

GLP (*Good Laboratory Practice*): buenas prácticas de laboratorio.

GMP (*Good Manufacturing Practice*): normas de correcta fabricación.

H

HPLC (*High-performance liquid chromatography*): cromatografía líquida de alta resolución.

HR: humedad relativa.

I

ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*): Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos para Medicamentos de uso humano.

IR: Espectro infrarrojo.

J

JP (*Japanese Pharmacopoeia*): Farmacopea Japonesa.

M

MS (*Mass Spectrometry*): espectrometría de masas.

O

ODM: Objetivo del milenio de la Organización de Naciones Unidas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONU: Organización de Naciones Unidas.

OP (*Open Part*): parte abierta del APIMF.

P

PDE (*Permitted Daily Exposure*): exposición permitida diaria.

Ph. Eur.: Farmacopea Europea

PQTm (*Prequalification Team: medicines*): Equipo de Precalificación: medicamentos.

R

RMN: resonancia magnética nuclear

RP (*Restricted Part*): parte restrictiva o cerrada del APIMF.

S

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SRA (*Stringent Regulatory Authority*): autoridad rigurosa de reglamentación farmacéutica.

T

TSE (*Transmissible spongiform encephalopathy*): encefalopatía espongiforme transmisible.

TTC (*Threshold of Toxicological Concern*): umbral de riesgo toxicológico.

U

UE: Unión Europea.

UNAIDS (*United Nations Programme on HIV/AIDS*): Programa de las Naciones Unidas para el SIDA.

UNFPA (*United Nations Population Fund*): Fondo de Población de las Naciones Unidas.

UNICEF (*United Nations Children's Fund*): Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.

USFDA (*United States Food and Drug Administration*): Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense.

USP (*United States Pharmacopoeia*): Farmacopea Estadounidense.

UV: espectroscopia ultravioleta.

W

WHOPAR (*World Health Organization Public Assessment Report*): informe público de evaluación de la OMS.

WHOPIR (*World Health Organization Public Inspection Report*): informe público de inspección de la OMS.

X

XRPD (*X-ray Powder Diffraction*): difracción de rayos X por polvo.

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La regulación de los medicamentos y el acceso a los medicamentos

1.1.1. El derecho a acceder a los medicamentos

De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas (ONU), el derecho a la salud es un derecho humano fundamental y el acceso a los medicamentos es un elemento básico de este derecho¹. Los tratamientos, ya sea aquellos nuevos como los ya existentes, deben ser accesibles a las poblaciones teniendo el menor costo posible y deben estar disponibles en cantidades suficientes. Pero además de ser asequibles, deben ser aceptables de acuerdo con las necesidades de la población a las que están dirigidos, eficaces y de calidad.

Este es un lujo del que no disponen muchos países en desarrollo, en especial para tratar el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), la malaria, la tuberculosis y otras enfermedades que son consideradas como enfermedades prioritarias, dentro de los Objetivos del Milenio de la ONU (ODM) para erradicar la pobreza, habiéndose establecido una relación clara entre pobreza y enfermedad². Estos objetivos fueron establecidos en el año 2000 por una amplia representación de naciones para reducir la pobreza extrema en un plazo de 15 años.

En los últimos quince años se han desarrollado multitud de iniciativas para mejorar el acceso a los medicamentos para tratar estas enfermedades prioritarias siendo ésta una tarea complicada y multifactorial, que abarca multitud de aspectos como son los acuerdos comerciales internacionales y las patentes, la correcta regulación de los medicamentos y el uso racional de los mismos.

La ausente o deficiente regulación de los medicamentos en muchos países en desarrollo es de hecho una de las barreras para que sus poblaciones accedan a medicamentos de calidad, seguridad y eficacia aseguradas.

1.1.2. La regulación de los medicamentos en los países desarrollados

Debido a su repercusión en la salud pública, los medicamentos no pueden considerarse como meros productos comerciales y deben estar regulados. La regulación de los medicamentos puede definirse como el proceso que engloba varias actividades cuyo objetivo es garantizar la seguridad, eficacia, calidad y la correcta información de los medicamentos. La reglamentación farmacéutica permite promover y proteger la salud pública y es responsabilidad tanto de los gobiernos, como de aquellas entidades implicadas en la producción, importación, exportación, almacenamiento, distribución, venta y suministro de los medicamentos. Esta regulación debe aplicarse a todos los medicamentos, sea cual sea su origen y sean fabricados en el mercado nacional o bien sean importados por entidades públicas o privadas.

La correcta regulación de los medicamentos en cada país va a depender sin embargo de su entorno político y socioeconómico, de la existencia de legislación y normas en ese ámbito, de una estructura

¹ Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas. Comité de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. General Comment N° 14: The right to the highest attainable standard of health. Ginebra: Oficina del Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos; 11 de agosto de 2000.

² Undp.org, Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.undp.org/content/undp/es/home/mdgoverview/> (Marzo de 2016)

organizada para la misma, de estrategias de refuerzo y de otros factores como reglamentación, recursos humanos y financieros, y posible corrupción³.

Los países desarrollados cuentan con sistemas que permiten la regulación de medicamentos. Esta intervención de los gobiernos no es nueva, los medicamentos han sido controlados a lo largo de la historia. Sin embargo, el punto de inflexión en la historia del control de los medicamentos lo marcó la aparición de reacciones adversas graves, tales como la focomelia debida al uso de la talidomida en los años 1960, que dio lugar a una revisión de la legislación y control de los medicamentos. Este suceso impulsó el desarrollo de una nueva legislación farmacéutica primero en Europa con la entrada en vigor de la Directiva 65/65/EEC e inmediatamente después en los demás países desarrollados^{4,5}. A partir de este momento y hasta hoy, se empezó a requerir en los países desarrollados que los medicamentos, para poder estar en el mercado, obtuviesen una autorización de comercialización, que conllevaba la evaluación previa, por las autoridades de reglamentación nacionales (ARN) o supranacionales (como, por ejemplo, en el caso de la Unión Europea —UE—) de su calidad, seguridad, eficacia y correcta identificación. Para solicitar la autorización de comercialización de los medicamentos, los solicitantes debían enviar los expedientes en los que se describen los aspectos anteriormente mencionados a las ARNs.

Esta legislación farmacéutica, que en el caso de Europa era de aplicación tanto comunitaria como nacional, tenía en otros países como Estados Unidos, Canadá o Japón una aplicación únicamente nacional de tal forma que distintos países podían tener requerimientos diferentes para un mismo medicamento, por ejemplo presentado por una misma compañía farmacéutica. Por ese motivo a principio de los años 1990 se empezó a trabajar en la armonización de los requerimientos técnicos para registrar medicamentos, especialmente medicamentos innovadores, en Europa, Japón y Estados Unidos en el seno de la Conferencia (hoy “Consejo”) Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH)⁶. En este foro, que sigue a día de hoy trabajando para la armonización de los requerimientos para los medicamentos, y en el cual participa la industria de medicamentos innovadores, se han desarrollado y se siguen desarrollando las principales directrices internacionales para la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

También en el foro ICH, y con el fin de facilitar la armonización se creó en el año 2003 el Documento Técnico Común (CTD), un formato común para organizar la información de los dossiers de registro de un medicamento, para así facilitar la presentación de la documentación de calidad, seguridad y eficacia en las distintas regiones por las compañías farmacéuticas⁷. Este formato, obligatorio en las regiones ICH, cada vez se utiliza más también en países que no pertenecen al foro ICH⁸. El dossier en

³ Organización Mundial de la Salud. Effective Drug regulation: what countries can do? Ginebra: OMS; 1999. Theme paper for Discussion: WHO/HTP/EDM/MAC(11)/99.6.

⁴ Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 22, p. 369/65, (9-2-1965).

⁵ Rágo L, Santoso B. Drug Regulation: History, Present and Future. En: van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR (eds). Drug benefits and risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. 2ª ed. Amsterdam: IOS Press and Uppsala Monitoring Centre; 2008. p.65-77.

⁶ Ich.org, Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.ich.org> (Marzo de 2016)

⁷ Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (M4). Enero 2004. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3_organisation.pdf (Marzo de 2016)

formato CTD consta de cinco módulos, de los cuales el primero contiene la información administrativa regional y los demás son módulos comunes a las regiones ICH: el módulo 2 contiene los resúmenes de los datos de calidad, no clínicos y clínicos; el módulo 3 contiene los datos de calidad; el módulo 4 contiene los datos no clínicos y por último, el módulo 5 contiene los datos clínicos.

El foro ICH agrupa a la mayor parte de los países desarrollados (algunos como observadores), pero en paralelo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), organización que también participa con estatus de observador en dicho foro, lleva también años trabajando en la armonización y en el establecimiento de unos requerimientos mínimos y asequibles para los medicamentos con la creación de normativa y directrices técnicas, de la Farmacopea Internacional y de otras muchas actividades en el campo de los medicamentos, dirigiéndose principalmente a los países en desarrollo⁹.

1.1.3. La deficiente regulación farmacéutica en los países en desarrollo

Los países en vías de desarrollo, debido a la escasez de recursos tanto humanos como económicos, disponen de sistemas reglamentarios limitados, que pueden funcionar parcialmente o, incluso, a veces no disponen en absoluto de sistemas de regulación de medicamentos. De hecho, en el año 2003, la OMS publicaba que solamente un 20% de los países a nivel mundial disponía de una reglamentación farmacéutica adecuada, y del resto, aproximadamente la mitad presentaban reglamentaciones de capacidad y grado de desarrollo variables, y en el 30% no existían o eran muy limitadas¹⁰. En el año 2004 la OMS realizó una encuesta a 38 estados africanos cuya conclusión fue que el 90% de esos países no disponía de funciones reglamentarias adecuadas en el campo farmacéutico¹¹. Más tarde, en el año 2010, la OMS también publicaba un informe en el que se evaluaban las ARNs de 26 países africanos tras 8 años de seguimiento y que concluía que en dichos países la reglamentación farmacéutica existente no garantizaba la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos¹².

Por este motivo, y desde hace unos años se emplea el término de Autoridad Rigurosa de Reglamentación Farmacéutica (SRA) para autoridades de reglamentación de países miembros del foro ICH, o bien observadores del foro ICH (Suiza, Canadá y la OMS) o bien de países asociados a miembros ICH mediante acuerdos de reconocimiento mutuo legalmente vinculantes (como, por ejemplo, Australia, Islandia, Liechtenstein y Noruega). La evaluación de los medicamentos realizada en las SRAs se considera “rigurosa” en contraste con la que realizan aquellas autoridades en países con insuficiente regulación farmacéutica. Aquellos medicamentos autorizados por SRAs se consideran medicamentos aceptables y fiables por las agencias de abastecimiento de medicamentos que trabajan con los países en desarrollo. Esta definición fue establecida por el Fondo Mundial de

⁸ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished product. General format: preparation of product dossiers in common technical document format. Ginebra: OMS; 2011. WHO Technical Report Series: 961, Anexo 15. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex15.pdf (Marzo de 2016)

⁹ Who.int, Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/areas/en/>

¹⁰ Organización Mundial de la Salud. Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad. Ginebra: OMS; 2003. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: 7.

¹¹ Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional de África. Fifty-sixth session, Addis Ababa, Ethiopia, 28 August–1 September 2006. Medicines Regulatory Authorities: current status and the way forward. Report of the Regional Director. Disponible en: http://www.afro.who.int/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=405&Itemid=2111 (Marzo de 2016)

¹² Organización Mundial de la Salud. Assessment of medicines regulatory systems in sub-Saharan African countries. An overview of findings from 26 assessment reports. OMS; 2010. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17577en/s17577en.pdf> (Marzo de 2016)

lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria en sus normas de garantía de calidad para la adquisición de productos farmacéuticos¹³.

La falta de regulación de los medicamentos en países en desarrollo conlleva una serie de problemas inmediatos. Puesto que muchos países en vías de desarrollo no disponen de sistemas adecuados de autorización de medicamentos para velar sobre su calidad, seguridad y eficacia, no se evalúan ni se registran los medicamentos, como tampoco se regulan su producción, importación y distribución. Además, estos países presentan pocos sistemas de inspección y de laboratorios de control, que cuando existen no tienen ni personal, ni material necesario. Por otra parte, cuando estos países importan medicamentos del exterior, estos productos importados, aunque procedan de países desarrollados no suelen tener las mismas garantías ya que en los países de origen los controles de medicamentos para la exportación son mucho más laxos que aquellos que se realizan para registrar y autorizar a nivel nacional. Además, es bien conocida la realidad de que algunas compañías farmacéuticas disponen de distintos estándares de calidad según el lugar adonde se dirija el medicamento, aprovechándose de que los controles en algunos países son laxos o inexistentes¹⁴.

La escasa capacidad de los países con limitada o nula regulación para evaluar los medicamentos a los que pueden acceder, puede originar consecuencias graves y de repercusión mundial como son, dentro de los problemas de calidad de los medicamentos, la proliferación de falsificaciones y productos subestándar. Otra consecuencia es la dificultad para emplear en estos países productos adaptados a las condiciones locales, es decir, con una eficacia y un balance beneficio/riesgo adecuados a sus necesidades.

1.2. Los problemas en la calidad de los medicamentos en los países en desarrollo: medicamentos falsificados y subestándar

La calidad de un medicamento está determinada por su diseño y desarrollo, y va a depender de que su proceso de fabricación esté perfectamente validado y de que se puedan establecer especificaciones adecuadas durante todo el proceso. La calidad determina que las características de seguridad y eficacia que el medicamento ha demostrado, sean reproducibles a lo largo de todas las fabricaciones y durante todo su periodo de validez. En el desarrollo de un medicamento, tanto la seguridad como la eficacia y la relación beneficio/riesgo habrán sido avaladas por los estudios pertinentes clínicos y/o toxicológicos con unos lotes concretos del producto. Pues bien, asegurar la calidad del producto permitirá obtener una consistencia en la fabricación del mismo para reproducir dichas características, de tal forma que cada lote de producto tenga las mismas características de seguridad y eficacia. Un producto de calidad, a su vez, vendrá avalado por unos estudios de estabilidad que permitirán asegurar que las mencionadas propiedades del medicamento se mantienen igualmente durante toda su vida de utilización si se conserva en las condiciones de conservación recomendadas.

Además, la calidad de los medicamentos, y por extensión su eficacia y seguridad, deben ser igualmente garantizadas tras la autorización y puesta en el mercado del medicamento, no solo mediante los controles que las autoridades puedan realizar (por ejemplo mediante inspecciones o estudios de mercado), sino también mediante la notificación obligatoria por parte de las compañías farmacéuticas de todos los cambios o modificaciones de calidad. Estos cambios, o variaciones, son evaluados por las agencias de reglamentación para verificar que no tienen un impacto negativo sobre el medicamento (que pueda repercutir en su seguridad y eficacia) y deben ser autorizados.

¹³ Fondo Mundial de lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria. Política del Fondo Mundial sobre el Aseguramiento de la Calidad de los Productos Farmacéuticos (en su forma enmendada y reafirmada el 14 de diciembre de 2010). Disponible en: <http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality/pharmaceutical/#General> (Marzo de 2016)

¹⁴ Caudron JM, Ford N, Henkens M, Macé C, Kiddle-Monroe R, Pinel J. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Tropical Medicine and International Health*. 2008; 13(8): 1062–1072.

Tal y como se ha explicado, la regulación farmacéutica no está garantizada en muchos países en desarrollo y en muchos casos no es adecuada. Si a esto se le añade el hecho de que, además, los precios de los medicamentos suelen ser altos y que los canales oficiales de suministro pueden tener dificultades para abastecer de medicamentos a determinadas zonas, pueden producirse problemas de calidad de los medicamentos¹⁵.

Se estima que en los países en desarrollo, más del 30% de los medicamentos a la venta, según las áreas geográficas son medicamentos espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación¹⁶. Estos medicamentos son definidos por la OMS como “*medicamentos que están deliberadamente etiquetados de forma fraudulenta en relación a su identidad o fuente de suministro*”¹⁷. Pueden existir falsificaciones tanto de productos de marca como de productos genéricos, y dichos productos pueden contener las sustancias farmacéuticas correctas pero venir con un acondicionamiento falso, o puede que no se incluyan las sustancias farmacéuticas declaradas. Otra posibilidad es que no se incluyan las sustancias activas o que estas sustancias activas no estén presentes en cantidad suficiente. Por tanto pueden darse casos de productos con sustancias tóxicas o bien de productos con sustancias inactivas y por tanto inútiles. Estos productos son ilegales y también pueden encontrarse, pero en un porcentaje mucho menor, en los países desarrollados (sobre todo mediante la compra por internet) y, en todo caso, no para medicamentos considerados esenciales o prioritarios.

Además, la falta de regulación farmacéutica puede dar lugar también a medicamentos subestándar. La OMS define a los medicamentos subestándar como “*medicamentos auténticos pero que no cumplen los requerimientos de calidad*” y que por tanto pueden ser peligrosos para la salud del paciente o ineficaces para el tratamiento de las enfermedades. Un medicamento será clasificado como subestándar si es analizado y los resultados muestran que no cumple las especificaciones o requisitos mínimos internacionales aceptables. Y un medicamento subestándar será también un medicamento legal que no es capaz de reproducir las características de seguridad y eficacia esperables o que simplemente no ha demostrado adecuadamente su seguridad y eficacia.

La falta de regulación farmacéutica en los países en desarrollo tiene como resultado final que muchos de los medicamentos que están disponibles o que son asequibles en estos países, pueden ser en algunos casos medicamentos legales pero que no cumplen unos requerimientos mínimos de calidad (medicamentos subestándar) o pueden ser medicamentos ilegales que han sido falsificados.

Esta situación, además de ser motivo de fracasos terapéuticos, agravamiento de las enfermedades, resistencias a los fármacos anti-infecciosos y, en ocasiones, la muerte de los pacientes, hace que se desperdicien muchos recursos¹⁸. Por ese motivo, a la hora de emplear recursos para mejorar el acceso a los medicamentos de los países en desarrollo, es indispensable mejorar la disponibilidad de medicamentos de calidad, seguridad y eficacia para que tanto los gobiernos como las agencias de abastecimiento de medicamentos o las organizaciones no gubernamentales no los desperdicien en productos que no funcionen o que incluso puedan tener un riesgo para la salud.

¹⁵ Organización Mundial de la Salud. Survey of the quality of anti-tuberculosis medicines circulating in selected newly independent states of the former Soviet Union. OMS; 2011. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19053en/s19053en.pdf?ua=1> (Marzo de 2016)

¹⁶ Organización Mundial de la Salud. International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce Brochure, 2008. Disponible en: <http://www.who.int/impact/FinalBrochureWHA2008a.pdf> (Marzo de 2016)

¹⁷ Who.int, Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/areas/en/>

¹⁸ Organización Mundial de la Salud. International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce Brochure, 2008. Disponible en: <http://www.who.int/impact/FinalBrochureWHA2008a.pdf> (Marzo de 2016)

Una reglamentación farmacéutica nacional y adecuada, que permitiese la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y el posterior control de los mismos tras su puesta en el mercado, sería sin duda la mejor solución para cada país y aseguraría que las inversiones en medicamentos fuesen realmente eficientes. Sin embargo, muchos países carecen, por el momento, de una infraestructura adecuada, material y personal que permitan la evaluación de los medicamentos. Por este motivo, a principios de los años 2000 comenzaron a aparecer iniciativas internacionales de evaluación de medicamentos para suplir provisionalmente estos sistemas nacionales, como el Programa de Precalificación de medicamentos de la OMS, del que hablaremos más adelante y en el que se centra esta tesis¹⁹. Estas iniciativas son necesariamente complementarias al objetivo de mejora de salud de los países en vías de desarrollo y permiten aumentar la disponibilidad de medicamentos de calidad aceptable en los países en desarrollo.

1.3. La calidad de los ingredientes activos farmacéuticos y su evaluación en el marco de las solicitudes de autorización de los medicamentos en los países desarrollados

1.3.1. Los ingredientes activos farmacéuticos y su calidad

Un medicamento se compone de uno o más ingredientes activos farmacéuticos (API) que, en el marco de una formulación y forma farmacéutica son liberados de una manera determinada, con o sin ayuda de excipientes. Los APIs deben tener una calidad adecuada para la fabricación de todas las formas farmacéuticas en las que puedan utilizarse. Y un medicamento de calidad adecuada empieza por tener un API de calidad adecuada, siendo el principio activo el componente directamente responsable de la actividad farmacológica.

Un API de calidad es una sustancia activa que es fabricada de manera consistente en un lugar de fabricación concreto que cumple con condiciones de buenas prácticas de fabricación (GMPs) y que presenta unas características fisicoquímicas así como una pureza adecuadas. Un API de calidad presenta una potencia adecuada, unas impurezas controladas y a niveles toxicológicamente aceptables, y unas características físico-químicas tales como polimorfismo o tamaño de partículas óptimas para que la biodisponibilidad del medicamento sea adecuada. Los APIs pueden tener distintos orígenes, pueden ser de origen sintético o semi-sintético, pueden ser productos de fermentación, o bien tener un origen vegetal. Se fabrican en plantas especializadas, por entidades específicas, que los sintetizan a partir de materiales de partida mediante procesos validados y que a veces también los esterilizan.

1.3.2. La evaluación de la calidad de los APIs por las autoridades rigurosas de reglamentación

Hoy en día, todos los países desarrollados evalúan la calidad de los APIs, como parte de los procesos de autorización de comercialización de los medicamentos, por distintos mecanismos. La obligación legal de evaluar la calidad de los APIs y sobre todo, la profundidad con la que éstos deben ser revisados por las autoridades de reglamentación de medicamentos es sin embargo bastante reciente en los países desarrollados y fue evolucionando también con la legislación farmacéutica, pero en un segundo plano respecto de los medicamentos.

En Europa, con la entrada en vigor de la Directiva 65/65/EEC se obligaba a autorizar la comercialización de los medicamentos tras una evaluación por las autoridades competentes, pero la información de calidad requerida se centraba en el producto terminado, sin requerimientos explícitos

¹⁹ Doua J, Van Geertruyden JP. Registering medicines for low-income countries: how suitable are the stringent review procedures of the World Health Organisation, the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency? *Tropical Medicine and International Health*. 2014; 19(1): 23–36.

para el API²⁰. Sin embargo, más adelante, con la Directiva 75/318/EEC ya se estableció que los APIs debían cumplir unos requisitos mínimos y que estos requisitos debían ser más exigentes si los APIs no estaban descritos en la Farmacopea Europea o en la Farmacopea de un Estado Miembro²¹.

Las farmacopeas nacionales o supranacionales (como, por ejemplo, la Farmacopea Europea) recogen de hecho en sus monografías para los APIs una serie de requisitos mínimos de calidad en términos de identificación, pureza y de contenido de impurezas que deben cumplir legalmente para poder ser empleados en un producto terminado. Sin embargo, estas monografías se basan generalmente en uno o más procesos de síntesis del API específicos (es decir, aquellos empleados por los fabricantes que participaron en la elaboración de la monografía), que dan lugar a una serie de impurezas a su vez específicas de ese o esos procesos, que pueden aparecer en el API y que por tanto deben estar limitadas de tal manera que sus niveles sean aceptablemente bajos (desde un punto de vista toxicológico). Por tanto, pueden existir otras vías de síntesis para el mismo API o procesos similares pero con reactivos diferentes, que den lugar a impurezas nuevas en el API que no estén recogidas en las monografías. Por otra parte, no todos los APIs están recogidos en las farmacopeas, y en general los APIs nuevos, de medicamentos innovadores para los que aún no ha expirado la patente, no están descritos en ninguna farmacopea.

Por tanto, y volviendo a la legislación europea relativa a los APIs, habiéndose advertido del riesgo de que los APIs arrastrasen impurezas específicas de los procesos de síntesis y dado el desarrollo del comercio internacional y la creciente variedad de proveedores de APIs, ya a finales de los años 1980 se identificó en Europa la necesidad de que los requerimientos de calidad de los APIs, a la hora de la autorización de comercialización de los medicamentos, fuesen más exigentes. Esto se aplicaba no solo a los APIs nuevos sino también a los APIs existentes que estuviesen descritos en monografías de farmacopeas oficiales, ya que un mismo API podía tener un perfil de impurezas diferente según el tipo de síntesis empleado²². Además, y en paralelo, se publicó en el año 1987 la primera directriz de calidad para APIs “nuevos”, es decir para aquellas sustancias que no habían sido previamente utilizadas en ningún medicamento en Europa, y que por tanto no estaban descritas en ninguna monografía, y que es la base de los requerimientos de calidad que se exigen hoy en día a los APIs²³. Esta directriz de calidad para APIs ha sido posteriormente revisada y hoy en día las directrices de calidad para APIs nuevos son aplicadas a todos los APIs, sean nuevos o “existentes”. Las guías ICH definen a los APIs nuevos como “nuevas entidades moleculares” y a los APIs existentes como “APIs que han sido autorizados previamente en un producto terminado”. También la Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA) publicó en el año 1987 una guía sobre la información que debía aportarse sobre el API en las solicitudes de autorización de medicamentos²⁴.

Más adelante, en el año 1994 comenzó a funcionar en Europa el procedimiento de Certificación de Conformidad con las Monografías de la Farmacopea Europea, que sigue existiendo a día de hoy. Este

²⁰ Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 22, p. 369/65, (9-2-1965).

²¹ Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 13, p. 80/91, (9-6-1975).

²² Artigos A. Answers to questions concerning the legal status of monographs of the European Pharmacopoeia. *Pharmeuropa*. 1988; 1 (1): 2-4.

²³ Comisión Europea. Note for guidance on Chemistry of Active Substances. 3AQ5a. Octubre de 1987. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002817.pdf (Marzo de 2016)

²⁴ Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA). Center for Drug Evaluation and Research. Guideline for submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances. Febrero de 1987. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm149499.htm> (Marzo de 2016)

procedimiento consiste en la evaluación de calidad de los APIs descritos en monografías de la Farmacopea Europea por parte de la Dirección Europea para la Calidad de Medicamentos (EDQM), dependiente del Consejo de Europa. Se trata de un procedimiento centralizado de evaluación, mediante el cual los fabricantes de principio activo o solicitantes de la Certificación envían al EDQM un expediente donde se describe la calidad del API, que en este caso no está ligado a un medicamento o producto terminado específico²⁵. Este procedimiento, mediante el cual se expide un Certificado de Conformidad con las Monografías de la Farmacopea Europea (CEP) para el API que haya demostrado ser de la calidad descrita en la Farmacopea Europea, se creó para evitar una repetición del trabajo por los Estados Miembros en Europa y para mejorar a su vez las monografías con la información procedente de fabricantes con distintos métodos de síntesis. Los CEPs se reconocen hoy en día en Europa y en muchos otros países y sirven para avalar la calidad de un API en un expediente de solicitud de comercialización de un medicamento, sin perjuicio de que deba además aportarse en el expediente información adicional (como, por ejemplo, datos de estabilidad del API o bien datos sobre características del API que afectan a la biodisponibilidad del producto terminado).

Recordemos que los APIs no se registran en los países desarrollados, tal y como se hace con los medicamentos (es decir con el producto terminado). La evaluación de la calidad del API por una SRA siempre se hace en el contexto de una solicitud de comercialización y registro de un medicamento, con excepción de la evaluación de calidad de los APIs para los que se solicita un CEPs y de la precalificación de APIs realizada por la OMS, de la que hablaremos más adelante. Pero el uso de los APIs, sea cual sea su mecanismo de evaluación, siempre se autoriza en el contexto de un producto terminado o medicamento. Además, un mismo medicamento puede incluir diferentes proveedores para un mismo API. Es importante señalar que para que se acepte la calidad de un medicamento en una SRA, es necesario evaluar la calidad del API y que ésta sea aceptable. También puede haber cambios en los proveedores de APIs de un medicamento que ya ha sido autorizado, pero estos cambios siempre deben ser también evaluados y aceptados por las SRAs.

La evaluación de la calidad de los APIs que realizan los países desarrollados, en el marco de las solicitudes de autorización de un medicamento, consta de dos componentes. Por una parte se evalúa documentalmente que la fabricación y el control del API sean realizados de acuerdo con las guías internacionales, y que el API tenga unas características adecuadas de pureza. Una vez realizada esta evaluación, también deben evaluarse aquellas propiedades del API que afectan al funcionamiento y biodisponibilidad del medicamento, como son su solubilidad, polimorfismo y tamaño de partícula; sin embargo estas últimas propiedades se evalúan siempre en el contexto del producto terminado.

Por otra parte, como segundo componente ha de verificarse que el lugar de fabricación cumple con las GMPs, aspecto este último difícil de abordar por las SRAs, dado el elevado número de proveedores de APIs que existe a nivel mundial. Sin embargo los fabricantes de producto terminado deben auditar a sus proveedores de APIs y responsabilizarse del cumplimiento de GMPs de estos fabricantes, puesto que al final son responsables de todo el proceso de fabricación, incluido el del API. De hecho, son pocas las compañías farmacéuticas que fabriquen el principio activo y también el producto terminado, sobre todo desde que empezaron a proliferar los medicamentos genéricos y existe una multitud de proveedores de API, con diferentes calidades, a los que los fabricantes de producto terminado deben auditar como parte de sus procesos de cualificación de proveedores.

1.3.3. Las modalidades para presentar la documentación de calidad de los APIs en las solicitudes de comercialización de medicamentos en las autoridades rigurosas de reglamentación

²⁵ Edqm.eu, Dirección Europea para la calidad de Medicamentos [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.edqm.eu>

Introducción

En cuanto a la evaluación documental de la calidad de los APIs que realizan las autoridades en materia de medicamentos en los países desarrollados, hace falta que los solicitantes de la autorización de comercialización de un medicamento, aporten en la parte de calidad (es decir, en el módulo 3 del CTD) la documentación que avale la calidad del API, en la sección de principio activo denominada 3.2.S. La sección 3.2.S incluye por tanto la información de calidad de cada API incluido en el medicamento, es decir de cada API fabricado y controlado de una determinada manera por un fabricante específico y declarado en el expediente.

Existen varias modalidades que pueden utilizarse para aportar dicha documentación de calidad del API en las sección 3.2.S. del módulo 3 de una solicitud de comercialización de un medicamento.

a) Empleo de un CEP europeo:

En Europa y en los países que los reconocen, se puede aportar el CEP vigente para esa fuente de API. En este caso, el CEP sustituye parcialmente a la parte de calidad del API (porque ésta ya ha sido evaluada por el EDQM), aunque deben presentarse datos adicionales relacionados con la biodisponibilidad del medicamento. El CEP certifica que el API, tal y como ha sido descrito al EDQM, presenta una calidad adecuada de acuerdo con la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.

b) Documentación completa de calidad del API en el expediente del medicamento:

Otra posibilidad es que el solicitante del medicamento aporte directamente la información completa de calidad del API en el módulo 3 del expediente para el medicamento. Esto ocurre en las situaciones en las que no existen problemas de confidencialidad entre el fabricante del API y el del producto terminado, por ejemplo cuando pertenecen al mismo grupo farmacéutico.

c) Uso del procedimiento del *Drug Master File*:

En la mayoría de los casos los fabricantes de APIs y los de producto terminado son competidores directos, por lo que las agencias de evaluación disponen de un procedimiento, el procedimiento del *Drug Master File* (DMF), también llamados *Active Substance Master Files* (ASMF) en Europa, para garantizar que toda la información de calidad procedente del fabricante del API esté a su disposición para su evaluación sin que se vulnere la confidencialidad^{26,27}.

El DMF es básicamente la sección del API del módulo 3 del CTD (sección 3.2.S) dividida en dos partes: una parte “cerrada” o “restringida” (RP) que incluye todos los datos confidenciales de fabricación del API como son detalles de la fabricación del principio activo (proceso de fabricación, control de los materiales, control de las etapas críticas e intermedios...); y de una parte “abierta” o “del solicitante” (OP), que contiene todos los datos del API necesarios para que el fabricante del medicamento pueda responsabilizarse del API, y de tener un control adecuado y total del mismo. El procedimiento del DMF, muy extendido en los países ICH, permite a las agencias de reglamentación evaluar todos los datos confidenciales respecto de la fabricación del API sin que éstos sean desvelados a los fabricantes de producto terminado que lo utilizan.

²⁶ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on Active Substance Master File Procedure. CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr. Mayo de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129994.pdf (Marzo de 2016)

²⁷ Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA). Center for Drug Evaluation and Research. Drug Master Files: Guidelines. Septiembre de 1989. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122886.htm> (Marzo de 2016)

Introducción

En este procedimiento, el solicitante del medicamento incluye en su dossier la parte abierta del DMF y una “carta de acceso” en la que el fabricante del API autoriza al solicitante a referirse al DMF completo de ese API en el marco de esa solicitud de autorización de medicamento. En paralelo, el fabricante del API envía el DMF completo, es decir, parte abierta y parte restringida a la agencia reguladora, que de esta forma podrá evaluar los datos confidenciales del API y asimismo asegurarse de que el fabricante del producto terminado posee la versión más actualizada de la parte abierta del DMF (de tal forma que esté al tanto de toda la información del API relevante para su producto terminado).

En la Figura 1-1, se muestra el esquema del procedimiento del DMF en el marco de las solicitudes de autorización de medicamentos.

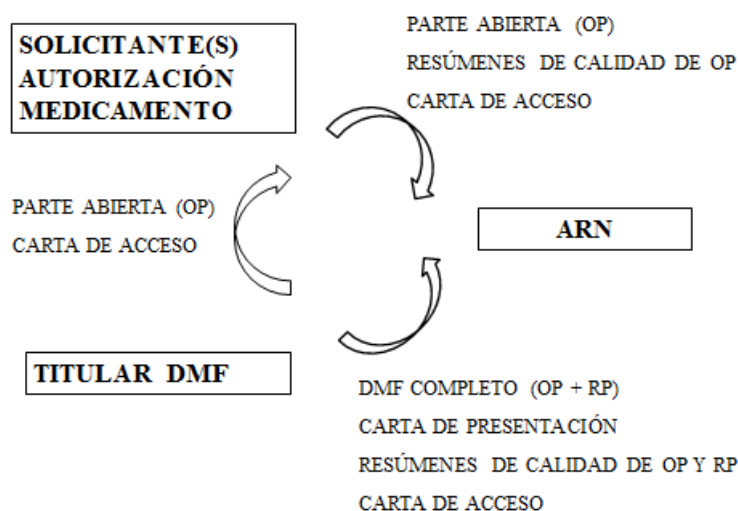


Figura 1-1: Esquema del procedimiento del DMF

El procedimiento del DMF también crea una interacción directa entre el fabricante del API y la agencia de regulación, ya que la agencia comunica las deficiencias de calidad del DMF directamente al fabricante del API y solamente cuando estas deficiencias están relacionadas con la parte abierta, también son comunicadas al solicitante del medicamento.

En todo caso, sea cual sea la modalidad por la que se avala la calidad del API en un expediente de solicitud de comercialización de un medicamento, los fabricantes de los APIs están obligados a notificar todos los cambios que se produzcan en los APIs no solo a las agencias de regulación para su evaluación sino, en caso de que los cambios puedan afectar al control del API o a características del API que puedan tener un impacto en la calidad del medicamento, a los titulares de la autorización de comercialización para que los fabricantes de los medicamentos puedan tomar las medidas oportunas.

1.4. La evaluación de los APIs en los países en desarrollo

En los países en desarrollo y desde el punto de vista de su regulación, los APIs tienen una realidad aún más complicada que la de los medicamentos. De hecho existen muy pocas ARNs a nivel mundial que hagan una evaluación completa de la calidad de los APIs en el marco de las solicitudes de comercialización de medicamentos, y generalmente éstas pertenecen a países desarrollados²⁸. No se

²⁸ Organización Mundial de la Salud. International Conference of Drug Regulatory Authorities. WHO Drug Information. 2012; 26 (4): 339-361. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20019en/s20019en.pdf> (Marzo de 2016)

dispone de datos oficiales sobre el grado y la profundidad de la evaluación de los APIs en las ARNs de los países en desarrollo, pero en muchos casos, éstas ni siquiera reciben la documentación necesaria por parte de las compañías farmacéuticas (es decir datos completos sobre la fabricación y el control del API por parte del fabricante) y además, tampoco disponen aún de instrumentos legales para requerirla. En estos países no se ha implementado el procedimiento del DMF y por lo general la información que reciben sobre el API es escasa e incompleta. Además, a menudo ni siquiera son los propios fabricantes del API los que proporcionan al solicitante del medicamento la información pertinente del API, sino intermediarios que les venden la materia prima, con lo cual no solamente se pierde la interacción entre la agencia de regulación y fabricante del API (que en los países desarrollados se somete a escrutinio) sino que a menudo ni siquiera existe una comunicación directa entre el fabricante del API y el fabricante del medicamento. Por tanto tampoco se evalúan ni se controlan los cambios de calidad del API ni se garantiza que estas variaciones sean comunicadas al fabricante del medicamento.

En estos países es de suponer por tanto que la garantía de calidad de los APIs y el control de los proveedores queda exclusivamente en manos de los fabricantes de los medicamentos, que, aunque obtengan sus APIs de fuentes externas, son de acuerdo con las legislaciones internacionales, responsables de todo su producto, incluido el API. Sin embargo, los fabricantes de producto terminado en la mayoría de los casos no tienen acceso a los procesos de síntesis de los APIs, puesto que como hemos dicho, el fabricante del API puede ser una empresa de la competencia. Por otra parte, en los casos en los que ni siquiera hay un contacto directo entre el fabricante del API y el del medicamento, ya que la transacción se hace a través de terceros, es difícil asegurar que la cualificación de proveedores sea adecuada. Así que a pesar de que el fabricante del producto terminado esté obligado a cualificar a sus proveedores y re-controlar el API, no siempre puede saber cuál es el perfil de impurezas del mismo y no siempre puede garantizar un API de calidad adecuada.

Si a esto se le añade el hecho de que el coste de los APIs representa un alto porcentaje en el coste final del medicamento, se puede intuir que no siempre la calidad de un API va a ser el factor determinante a la hora de la elección de los proveedores de APIs por parte de los fabricantes de producto terminado²⁹.

Existen por tanto, al igual que para los medicamentos, APIs subestándar, es decir sustancias activas que no cumplen con los requisitos mínimos de calidad internacionales. Y este hecho está agravado por el alto grado de globalización a nivel de fuentes de materias primas y la complejidad de las cadenas de suministro³⁰. Los APIs subestándar pueden, por ejemplo, no cumplir los requerimientos de pureza, presentando niveles de impurezas tóxicas no aceptables y pueden dar lugar a medicamentos subestándar. Los casos de medicamentos subestándar originados por un API subestándar son muy difíciles de detectar y de documentar, pero es razonable inferir que un API de mala calidad va a dar lugar a un medicamento de mala calidad también. Por ejemplo, en un estudio realizado por la OMS sobre la calidad de medicamentos antimaláricos en circulación en seis países de África subsahariana, se encontró un medicamento que no contenía el API como tal, pero en cambio contenía altos niveles de impurezas derivadas del API³¹.

²⁹Pinheiro E, Vasan A, Kim JY, Lee E, Guimier JM, Perriens J. Examining the production costs of antiretroviral drugs. *AIDS*. 2006; 20:1745–1752.

³⁰ Organización Mundial de la Salud. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of active pharmaceutical ingredients for use in pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2009. WHO Technical Report Series: 953, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS953/TRS_953-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

³¹ Organización Mundial de la Salud. Survey of the quality of selected antimalarial medicines circulating in six countries of sub-Saharan Africa. OMS; 2011. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/WHO_QAMSA_report.pdf (Marzo de 2016)

1.5. La precalificación de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud

1.5.1. La Organización Mundial de la Salud

La OMS es la agencia especializada de la ONU para la salud. Está constituida por 194 Estados Miembros y su cometido es ocuparse de los asuntos de salud global y determinar cuáles son las prioridades mundiales y adónde deben dirigirse los esfuerzos de investigación en materia de salud. También se encarga de establecer normas y estándares, de formular políticas de salud y de ofrecer apoyo técnico a los países³².

En el Capítulo 1, Artículo 1 de la Constitución de la OMS se indica que la finalidad de la OMS es “alcanzar para todos los pueblos el grado más alto posible de salud”³³. Éste, tal y como se ha señalado anteriormente, se considera un derecho humano fundamental e incluye el poder acceder a los medicamentos. Por eso, tras analizar los desafíos relacionados con los acuerdos comerciales internacionales, el acceso a medicamentos esenciales, la calidad de los medicamentos y su uso racional y la urgente necesidad de mejorar el acceso a medicamentos para tratar entre otros la malaria, el SIDA y la tuberculosis, la OMS estableció en el año 2001 una estrategia farmacéutica. El objetivo de dicha estrategia es incrementar la disponibilidad, asequibilidad, inocuidad, calidad y el uso adecuado de los medicamentos³⁴.

En este contexto de dificultades por parte de los países en desarrollo para acceder a medicamentos de calidad para las enfermedades antes mencionadas, y por la necesidad de garantizar una regulación de los medicamentos en aquellos lugares en la que ésta es insuficiente o inexistente, fue creado el Programa de Precalificación de Medicamentos de la OMS, hoy denominado Equipo de Precalificación: medicamentos (PQTm).

1.5.2. Los orígenes del Equipo de Precalificación de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud

Muchas agencias de la ONU, como la OMS, el Programa de las Naciones Unidas para el SIDA (UNAIDS), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) llevan años actuando como intermediarios entre la demanda y el suministro de medicamentos en muchos países en desarrollo. Se consideraban por tanto, a principios de los años 2000, idóneas para identificar proveedores de medicamentos de calidad asegurada como parte de su mandato de salud pública y mejora del acceso a medicamentos^{35,36}. Sobre la base de esta

³²Who.int, Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/areas/en/>

³³ Organización Mundial de la Salud. Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Documentos básicos, suplemento de la 45a edición, Octubre de 2006. Disponible en: http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf (Marzo de 2016)

³⁴ Organización Mundial de la Salud. Estrategia farmacéutica de la OMS. 54ª Asamblea Mundial de la Salud (WHA54.11). Punto 13.8 del orden del día 21 de mayo de 2001. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21346es/s21346es.pdf> (Marzo de 2016)

³⁵ Organización Mundial de la Salud. Quality Assurance Issues. WHO pilot pre-qualification project for pharmaceutical products. WHO Drug Information. 2001; 15 (3&4): 156-159. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2989e/h2989e.pdf> (Marzo de 2016)

³⁶ t-Hoen EFM, Hogerzeil HV, Quick JD, Sillo HB. A quiet revolution in global public health: The World Health Organization's Prequalification of Medicines Programme. Journal of Public Health Policy. 2014; I-25.

premisa se ideó el Proyecto de precalificación de medicamentos de la OMS, primero como un proyecto piloto, después como un Programa, y a día de hoy como parte de un Equipo, el Equipo de Precalificación de la OMS, que precalifica vacunas, medicamentos y productos sanitarios para diagnóstico in vitro.

Partiendo de una primera experiencia con vacunas (que han sido precalificadas por la OMS desde el año 1987), la precalificación de medicamentos nació en octubre del año 2000 en el seno de la OMS para abordar los problemas asociados a la calidad de los productos para el tratamiento del SIDA y enfermedades relacionadas (anti-infecciosos, anti-cancerosos y medicamentos paliativos). En el caso de los antirretrovirales se trataba tanto de mejorar su disponibilidad como de mejorar su calidad ya que no se disponía de experiencia reguladora en este campo y existían pocos estándares establecidos y monografías de farmacopeas, por ser éstos bastante recientes. El programa partía de la base de que una buena apuesta en la lucha contra las enfermedades transmisibles era el suministro de medicamentos de bajo precio y calidad asegurada, y se sustentaba en que el acceso a medicamentos contra estas enfermedades era una prioridad mundial y nacional.

La OMS inició de esta manera este proyecto con el fin de mejorar los sistemas de garantía de calidad de los programas de suministro de medicamentos de las agencias de Naciones Unidas; se había comprobado que al abrir camino a los genéricos frente al SIDA, como forma de acelerar el acceso a medicamentos, se corría el riesgo de que estos programas suministrasen productos que no tuviesen una calidad adecuada y por tanto generasen riesgos para la salud o simplemente no funcionasen con la consiguiente pérdida de recursos. Muchos de los productos que podían estar disponibles en ese momento, no habían sido registrados ni evaluados previamente por ninguna autoridad reguladora. Por esto, a pesar de que se habían hecho esfuerzos en los organismos de las Naciones Unidas para implantar sistemas de calidad, se requería una “precalificación” y unos sistemas de garantía de calidad uniformes para todos ellos.

El proyecto, en colaboración con UNAIDS, UNICEF y UNPFA, y respaldado por el Banco Mundial, tuvo como primer objetivo evaluar y “precalificar” medicamentos para el SIDA para que luego pudiesen ser empleados por las agencias de abastecimiento de Naciones Unidas, encargadas de la adquisición de productos, de tal forma que estas agencias empleasen sus recursos en medicamentos de adecuada calidad, seguridad y eficacia. De esta forma, se aumentaba la disponibilidad de medicamentos y se evitaba el gasto con tratamientos ineficaces o subestándar y la aparición de resistencias. Una vez verificados, los medicamentos que cumplían estándares eran publicados por la OMS en una lista de medicamentos precalificados en su página web. Inmediatamente después, la precalificación de medicamentos se extendió a los medicamentos para tratar la malaria y la tuberculosis. En el caso de los antimaláricos y de los fármacos para la tuberculosis se había observado que los que estaban disponibles eran de muy mala calidad. Hoy en día, el objetivo del proyecto se ha extendido aún más, abarcando también medicamentos para la salud reproductiva, diarrea, gripe y algunas enfermedades tropicales desatendidas, todos ellos considerados medicamentos prioritarios.

1.5.3. La Precalificación de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud a día de hoy

Lo que se inició en el año 2000 como un proyecto piloto para la evaluación de medicamentos contra el SIDA, la malaria y la tuberculosis, es hoy un programa consolidado de evaluación de medicamentos, que está financiado por donantes externos. La mayor parte de los medicamentos

Introducción

precalificados se fabrican y se venden en países en desarrollo y son medicamentos genéricos. A día de hoy se han precalificado más de 400 medicamentos.

El procedimiento es voluntario, y hasta el año 2013 no requería el pago de tasas por las compañías farmacéuticas. Hoy en día existe un sistema de tasas escalonado para nuevas solicitudes para permitir que el programa sea sostenible y porque se ha verificado que las compañías farmacéuticas se benefician económicamente de la precalificación de sus medicamentos.

Es importante destacar que la precalificación de un medicamento no es, ni sustituye, a una autorización de comercialización, ya que la OMS no es una autoridad supranacional de reglamentación de medicamentos. Por este motivo los medicamentos precalificados deben ser luego registrados en los países donde se van a utilizar. A este respecto se han desarrollado también iniciativas de colaboración para que los medicamentos que ya han sido precalificados por la OMS puedan ser registrado de manera más rápida y ágil en los países en desarrollo donde van a ser empleados, mediante mecanismos de reconocimiento de la evaluación realizada por OMS (para de esta forma evitar duplicar los esfuerzos)³⁷.

a) Objetivos de la precalificación de medicamentos por la OMS:

La precalificación de medicamentos contribuye a alcanzar el objetivo de la ONU, como parte de los ODMs (mencionados previamente), de combatir el SIDA, la malaria y otras enfermedades en aquellos países en los que el acceso a medicamentos de calidad está limitado, aumentando el número de medicamentos de calidad aceptable. Este objetivo se persigue publicando una lista de medicamentos precalificados, que cumplan con los estándares reconocidos de calidad, seguridad y eficacia, de tal forma que no sólo las agencias de las Naciones Unidas, sino cualquier entidad que vaya a adquirir medicamentos, como gobiernos u organizaciones, puedan emplearla como referencia. A este respecto, el proyecto no atiende a cuestiones legales relacionadas con las patentes ya que éstas varían entre países. Simplemente asegura que los medicamentos precalificados y publicados en su página web, tienen una calidad, seguridad y eficacia adecuadas.

El objetivo de la ONU se persigue también llegando no solamente a los fabricantes de medicamentos y sus APIs, sino también en estrecha colaboración con las ARNs de países en desarrollo y los laboratorios de control de la calidad de medicamentos.

De hecho, desde el año 2004 el PQTm también precalifica laboratorios de control de calidad de medicamentos, que pueden ser públicos o privados y que pueden estar localizados en países en desarrollo o no. Al igual que para los medicamentos también se publica en la página web del programa una lista con los laboratorios precalificados junto con los ensayos precalificados, de tal manera que una vez que están en el mercado, los medicamentos precalificados puedan tener un seguimiento de calidad por laboratorios de control adecuados en los países en desarrollo³⁸.

³⁷ Organización Mundial de la Salud. Collaborative procedure between the World Health Organization Prequalification of Medicines Programme and national medicines regulatory authorities in the assessment and accelerated national registration of WHO-prequalified pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2013. WHO Technical Report Series: 981, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS981/TRS981_Annex4.pdf (Marzo de 2016)

³⁸ Organización Mundial de la Salud. Prequalification of quality control laboratories. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of quality control laboratories for use by United Nations agencies. Ginebra: OMS; 2011. WHO Technical Report Series: 961, Anexo 12. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex12.pdf (Marzo de 2016)

Introducción

Todas las actividades del programa tienen un componente de refuerzo de las capacidades tanto para ARNs de países en desarrollo como para fabricantes y laboratorios de control de medicamentos. En el caso de las ARNs de países en desarrollo, se involucra a sus expertos nacionales en la evaluación de los productos y en las inspecciones de las compañías farmacéuticas. De hecho, todos los productos son evaluados conjuntamente por expertos pertenecientes a ARNs de países en desarrollo y de países desarrollados, de tal forma que se fomenta el intercambio de experiencias y de información y la armonización a nivel de la regulación. También se organizan seminarios de formación para ARNs de países en desarrollo en materia de regulación de medicamentos.

En cuanto a los fabricantes y a los laboratorios de control de medicamentos, además de realizarse seminarios de formación, se les puede proporcionar, siempre que cumplan una serie de condiciones, una asistencia técnica especializada. Esta asistencia técnica la realiza un equipo dentro del programa ajeno a la evaluación (para evitar conflicto de intereses) y consiste en poner a disposición de los fabricantes, organizaciones de investigación clínica (CRO) o de los laboratorios de control de la calidad de medicamentos, consultores expertos respecto del cumplimiento de las GMPs, Buenas Prácticas clínicas (GCP) y Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) o bien respecto de la obtención de datos y preparación de los dossiers. Dentro de las condiciones requeridas a los fabricantes para poder ser asistidos técnicamente por el PQTm están el tener la voluntad de solicitar la precalificación de algún medicamento considerado prioritario y estar localizados en países en desarrollo.

Por último, desde el año 2010, existe un procedimiento de precalificación de APIs, análogo a la precalificación de medicamentos, en el que la OMS, de manera similar al procedimiento de Certificación de APIs del EDQM en Europa antes mencionado, certifica la calidad de los APIs mediante una evaluación previa y aceptación de DMFs³⁹. Además, en este procedimiento la OMS también verifica que el API se fabrica en lugares de fabricación que cumplen con las GMPs, mediante una inspección de todos los lugares de fabricación que no puedan acreditar el cumplimiento de las mismas de acuerdo a una SRA reconocida. De esta manera, los APIs precalificados (a día de hoy más de 80) se publican también en una lista de la página web del programa.

b) Procedimiento general para la precalificación de medicamentos:

Los fabricantes interesados deben enviar expedientes que recojan toda la información relativa a la calidad, seguridad y eficacia de sus productos. Desde el año 2011, los expedientes remitidos deben estar obligatoriamente en el formato CTD.

³⁹ Organización Mundial de la Salud. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of active pharmaceutical ingredients for use in pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2009. WHO Technical Report Series: 953, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS953/TRS_953-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

En la Figura 1-2, se muestra el esquema del procedimiento de precalificación de medicamentos de la OMS.

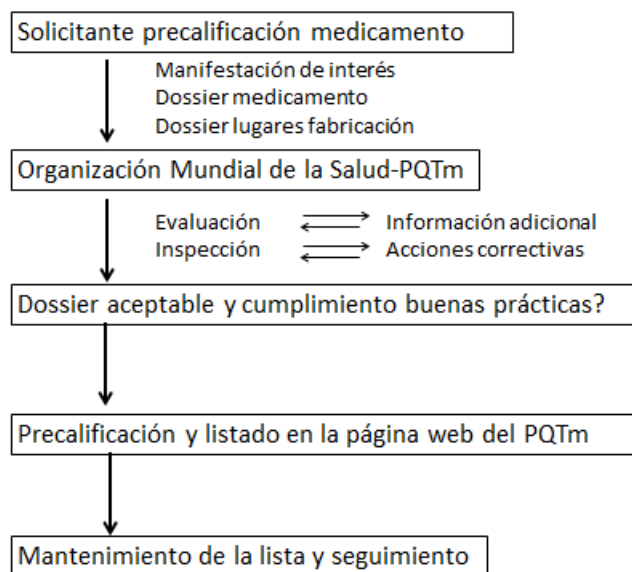


Figura 1-2: Esquema del procedimiento de precalificación de medicamentos de la OMS.

Los medicamentos que pueden ser precalificados están descritos (por principio activo, dosis y forma farmacéutica) en unas listas denominadas “invitaciones para manifestación de interés” que se encuentran en la página web del programa, clasificados por categorías terapéuticas. Los departamentos clínicos de la OMS revisan periódicamente dichas listas conforme a la evolución de los conocimientos farmacológicos y de las guías terapéuticas.

Los medicamentos que pueden ser precalificados, pueden ser tanto productos innovadores, como productos genéricos ya que como se ha señalado, la OMS no atiende a cuestiones legales relacionadas con las patentes. Los únicos requerimientos que deben cumplir, además de estar incluidos en la lista de medicamentos “invitados”, son que el fabricante esté debidamente autorizado para fabricar el medicamento en el país donde se encuentre ubicado el laboratorio, y el que se cumplan los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia, así como de buenas prácticas. En el caso de los medicamentos que ya han sido autorizados previamente por alguna autoridad del ámbito ICH existe un procedimiento de precalificación abreviado que reconoce la evaluación por SRAs y evita duplicar esfuerzos. Los demás productos deberán demostrar su calidad, eficacia clínica o en el caso de los genéricos que son bioequivalentes respecto del medicamento de referencia.

La evaluación de los expedientes la llevan a cabo expertos de ARNs de países desarrollados y de países en desarrollo, coordinados y liderados por el PQTm. Cuando el producto está cerca de ser precalificado se organizan inspecciones a los lugares de fabricación para verificar el cumplimiento de las GMP internacionales. Todos los lugares de fabricación del producto terminado son inspeccionados, mientras que los lugares de fabricación del API se inspeccionan en función del riesgo.

Muchos de estos medicamentos, son genéricos y por tanto, son intercambiables cuando demuestran bioequivalencia con un medicamento de referencia. A este respecto deben realizarse estudios de bioequivalencia que, en muchos casos, son contratados a organizaciones de investigación clínica (CRO). Estas CROs y en general los lugares de los ensayos clínicos también deben ser inspeccionadas a su vez para verificar que se respeten las GCPs y GLPs.

Introducción

Las inspecciones de los lugares de fabricación o de los lugares donde se han realizado los ensayos clínicos y/o de bioequivalencia, son realizadas por un equipo de inspectores que incluye un inspector de la OMS que lidera la inspección, un co-inspector de alguna autoridad ICH y, un inspector de la ARN del país donde se encuentra la entidad que va a ser inspeccionada que está invitado como observador. También pueden unirse al equipo de inspecciones, inspectores de países en desarrollo como observadores, con fines de formación. Si dichos lugares han sido inspeccionados previamente por otra autoridad reguladora del ámbito ICH, también puede darse un reconocimiento mutuo para evitar repetir la inspección.

Tanto a lo largo de la evaluación como en las inspecciones, el PQTm puede requerir información adicional, mejoras o acciones correctivas hasta que la calidad, seguridad y eficacia del medicamento se consideren adecuadas, al igual que los lugares de fabricación. El PQTm presenta la peculiaridad, frente a las SRAs, que no establece un límite máximo de comunicaciones ni plazos a lo largo de los procesos de evaluación hasta la consecución de una calidad, seguridad y eficacia aceptables para los medicamentos, ya que el objetivo último es que éstos sean precalificados para que puedan estar disponibles para los pacientes y esto requiere necesariamente de mejoras y tiempo por parte de los fabricantes que no están a la altura. De hecho, algunos medicamentos considerados como necesarios y prioritarios (sobre todo para el tratamiento de la malaria y la tuberculosis) ya sea por falta de interés comercial u otras razones, solamente son fabricados por pocas compañías que requieren un tiempo extra necesario y una inversión para poder producir medicamentos adecuados.

Si finalmente el medicamento cumple las condiciones para ser precalificado (es decir tanto desde el punto de vista de la evaluación como de la inspección), se incluirá en la lista de medicamentos precalificados de la página web del PQTm. En ella los productos están ordenados por categoría terapéutica y principio activo y se señalan otros datos como su forma farmacéutica y dosis, solicitante, lugar de fabricación, envase y presentación, y fecha de precalificación. Con esta lista se pretende indicar que los medicamentos en ella mencionados, fabricados y controlados en las condiciones y en los lugares de fabricación descritos en el expediente remitido al PQTm, cumplen con normas internacionales de calidad, seguridad y eficacia.

Asimismo se incluyen en la página web del PQTm los informes públicos de inspección (WHOPIR) para lugares de fabricación de producto terminado o API y CROs con inspecciones cuyo resultado fue satisfactorio, así como informes públicos de evaluación (WHOPAR) de los medicamentos precalificados.

Por último, la lista de medicamentos precalificados requiere de un mantenimiento a lo largo del tiempo. Por una parte los fabricantes están obligados a notificar todos los cambios en el medicamento, que son evaluados y deben ser aceptados por el PQTm. Asimismo se investiga cualquier reclamación comunicada a la OMS y se pueden analizar muestras recogidas en lugares de fabricación o en el mercado, investigándose las no conformidades. Por último existe un procedimiento de recalificación de los medicamentos que consiste en una re-evaluación del producto al menos cada 5 años y una re-inspección de los lugares de fabricación al menos cada 3 años.

Asimismo, los productos pueden ser eliminados de la lista de medicamentos precalificados, si lo solicita la compañía o bien si se detecta algún tipo de incumplimiento.

c) Estándares aplicados para la precalificación de medicamentos por el PQTm

La calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos son evaluadas por el PQTm conforme a directrices técnicas de la OMS, que en algunos casos son específicas para la precalificación de medicamentos, y a la Farmacopea Internacional (Ph.Int.).

Cuando no existe una directriz de la OMS para un tema en particular, se utilizan las guías internacionales ICH y las de SRAs, como son la Food and Drug Administration de Estados Unidos (USFDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el EDQM, etc., así como las Farmacopeas

Europea (Ph. Eur.), Británica (BP), Estadounidense (USP) y Japonesa (JP), que junto con la Ph.Int. son las únicas reconocidas por el programa.

Las directrices técnicas de la OMS y la Farmacopea Internacional, son avaladas por el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Dicho Comité, constituido por expertos internacionales (de organizaciones internacionales, ONGs, asociaciones profesionales y observadores de Farmacopeas nacionales), hace recomendaciones técnicas y se encarga de desarrollar la normativa para las funciones de la OMS relacionadas con el desarrollo, establecimiento y promoción de estándares internacionales respecto de los medicamentos. El comité tiene su origen en la primera Farmacopea Internacional bajo el auspicio de la Liga de las Naciones en el año 1929. Más adelante, la Farmacopea Internacional pasó a ser auspiciada por la OMS, convirtiéndose en un “Comité de expertos” y sus labores fueron ampliadas hacia el desarrollo de normativa relacionada con todos los aspectos de garantía de la calidad de los medicamentos, desde su desarrollo hasta la administración al paciente.

1.6. La evaluación de la calidad de los APIs en el PQTm y los APIMFs

1.6.1. Documentación para avalar la calidad de un API en un expediente de solicitud de precalificación de un medicamento

El PQTm evalúa, al igual que las SRAs, la calidad del API y la calidad del producto terminado de los medicamentos que se presentan para su precalificación. Los datos de calidad de los medicamentos se recogen en el módulo 3 del CTD. Dicho módulo incluye la parte de calidad del API o de los APIs (en la sección 3.2.S), y del producto terminado (en la sección 3.2.P). En la sección 3.2.S se aportan datos del API generados por el fabricante del API (en cuanto a cómo se fabrica el API y se controla por su fabricante) y también se incluyen datos del API relativos al recontrol del API que efectúa el fabricante de producto terminado.

Desde el año 2010, existen cuatro modalidades para que los fabricantes del API presenten la información de calidad del API en los dossiers que presentan para la precalificación de un medicamento. Estas modalidades se describen en la Directriz de calidad del PQTm de la que hablaremos más adelante en esta tesis⁴⁰.

- i. Cuando no existen problemas de confidencialidad entre el fabricante del principio activo y el del producto terminado, el solicitante puede aportar directamente toda la documentación del API en dossier que presenta para la precalificación. Esto suele ocurrir en los casos en que las dos partes pertenecen al mismo grupo farmacéutico. Este tipo de dossiers no son muy frecuentes.
- ii. Los solicitantes también pueden avalar la calidad del API presentando un CEP europeo junto con algunos datos adicionales para completarlo, ya que el PQTm reconoce la evaluación realizada por el EDQM.
- iii. La forma más común en que los solicitantes presentan la información del API, es el uso del procedimiento del DMF, que en el PQTm se denominan *Master files para ingredientes activos*

⁴⁰ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

farmacéuticos (APIMF) cuya evaluación se hace de forma separada al producto terminado. Un mismo APIMF puede servir por tanto a varias solicitudes de precalificación de medicamentos. El procedimiento de los APIMFs es análogo a los procedimientos de DMFs que existen en los países ICH. Permite por tanto preservar la información confidencial del fabricante de principio activo y la documentación del API se divide en dos partes al igual que para los DMFs. Se aportarán más detalles de este procedimiento en el capítulo 4.1.

- iv. Por último, los solicitantes de la precalificación de un medicamento pueden elegir avalar la calidad de su(s) API(s) mediante la presentación del documento que certifica que el API ha sido precalificado por la OMS. Los APIs que pueden ser precalificados son aquellos “invitados” (es decir, aquellos que se incluyen en los medicamentos “invitados” a la precalificación) y éstos no están vinculados necesariamente a ninguna solicitud de precalificación de medicamentos. Tal y como se ha comentado previamente, la precalificación de APIs es un procedimiento separado, análogo a la precalificación de medicamentos, mediante el cual se certifica la calidad del API (mediante la evaluación previa y aceptación de un APIMF) y se verifica que éste se fabrica en lugares de fabricación que cumplen con las GMPs. Y al igual que para los medicamentos, se publican igualmente los APIs precalificados en una lista en la página web del programa. Y además, se expide un Certificado de Confirmación de la Precalificación del API (CPQ) que será empleado (al igual que los CEPs europeos) en las solicitudes de precalificación de un medicamento.

La precalificación de los APIs requiere también del envío de un APIMF que debe ser aceptado igual que para el procedimiento de los APIMFs, pero se trata de procedimientos separados. Se aportarán más detalles de este procedimiento en el capítulo 4.1.

1.6.2. Los *Active Pharmaceutical Ingredient Master Files* (APIMFs) enviados al PQTm y su procedimiento

Los APIMFs y su procedimiento no empezaron a utilizarse en la OMS hasta finales del año 2006. Antes de que empezasen a utilizarse, resultaba muy difícil evaluar la parte del API de los dossiers de medicamentos presentados para su precalificación, ya que en muchos casos los solicitantes no disponían de los datos confidenciales de fabricación del API, datos críticos para la evaluación de su calidad. En muchos casos los solicitantes para la precalificación de medicamentos adjuntaban en la parte correspondiente del dossier los datos correspondientes a la parte abierta de un supuesto DMF, y cuando se les solicitaba información relativa al proceso de fabricación del API, alegaban que esa información les era denegada por los fabricantes del API. Asimismo cuando una misma fuente de API era empleada por más de un solicitante, la información del API debía ser evaluada para cada dossier, puesto que en algunos casos difería a pesar de proceder de la misma entidad.

El procedimiento del APIMF, como un sistema de evaluación centralizada de la calidad de los APIs (a imagen y semejanza del procedimiento del DMF empleado en los países del foro ICH) fue implementado primero, como proyecto piloto a finales del año 2006 y después, fue publicado en el año 2008⁴¹. Por tanto a partir del año 2006 los solicitantes comenzaron a enviar al programa APIMFs para su evaluación, y el número de APIMFs recibidos en el PQTm ha ido incrementando

⁴¹ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on active pharmaceutical ingredient master file procedure. Ginebra: OMS; 2008. WHO Technical Report Series: 948, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS948/WHO_TRS_948_Annex4.pdf (Marzo de 2016)

progresivamente a lo largo de los últimos años. A día de hoy, la mayor parte de las solicitudes de precalificación de medicamentos que recibe el PQTm utilizan un APIMF como vía para presentar la documentación de calidad del API. Igualmente, los APIMFs se pueden emplear para el procedimiento de precalificación de los APIs tal y como se ha comentado anteriormente, en cuyo caso el APIMF debe ser primero evaluado y aceptado, y después existe un proceso adicional para la precalificación del API en el que se valora el cumplimiento de las GMPs. Un mismo APIMF puede ser remitido para avalar la calidad del API en un medicamento para el cual se solicita la precalificación y/o para solicitar la precalificación del API sin estar ligado a la solicitud de precalificación de un medicamento.

La aceptación de un APIMF implica que, si el API se fabrica en una entidad que cumple con las GMPs, la parte de calidad del API se considera aceptable desde el punto de vista reglamentario respecto de todas las características descritas en el APIMF excepto aquellas que solamente pueden ser evaluadas en el contexto del producto terminado (por ejemplo, aquellas que afectan a la biodisponibilidad del medicamento).

Los APIs que se evalúan en la OMS en forma de APIMFs, proceden en su mayoría de fabricantes de países emergentes y están destinados a medicamentos prioritarios para su uso en países en desarrollo. Son por tanto en muchos casos APIs “especiales” (por ejemplo para muchos antituberculosos de primera y segunda línea existen muy pocos proveedores o bien son APIs que no se utilizan en países desarrollados como, por ejemplo, los derivados de la artemisinina para la malaria).

1.6.3. La calidad de los APIs descritos en los APIMFs evaluados en el PQTm

El PQTm tiene como consecuencia directa para el paciente la publicación de la lista de medicamentos precalificados. Pero la precalificación de un medicamento solamente puede realizarse si el API tiene también una calidad aceptable. Por tanto el que el API sea de calidad es un requisito necesario para la precalificación de un medicamento y si la calidad del API en el expediente remitido para la precalificación del medicamento está avalada por un APIMF, el APIMF debe ser aceptado previamente para que el medicamento pueda ser precalificado.

Para aquellos medicamentos en cuyo expediente de solicitud de precalificación se presentaron APIMFs para avalar la calidad de su(s) API(s) se observó, desde el inicio del procedimiento del APIMF en el año 2006, que el número de deficiencias encontradas en los APIMFs era elevado y que esto podía retrasar la precalificación del medicamento. Por este motivo se ha decidido estudiar en este trabajo el tipo y número de deficiencias recogidas en los APIMFs.

En el seno del PQTm se han realizado estudios respecto de las deficiencias relativas a la calidad de los productos terminados, recogidas en los expedientes. Pero en estos estudios, no se cubrieron las deficiencias del API respecto a su fabricación y control por parte de los fabricantes de APIs⁴². Es por tanto ésta la primera vez que se estudian las deficiencias recogidas por el PQTm relativas a la documentación completa remitida en los APIMFs por los fabricantes de los APIs.

Puesto que los APIMFs son la modalidad más frecuente elegida por los solicitantes de la precalificación de medicamentos para avalar la calidad de sus APIs en sus expedientes, el estudio de

⁴² Worku WZ, Gordon J, Stahl MM, Rågo L. Deficiencies in generic product dossiers as submitted to the WHO Prequalification of Medicines Programme. *J Generic Med*, 2012; 9 (2): 63-74.

Introducción

las deficiencias recogidas en los APIMFs refleja de alguna manera la realidad de los APIs presentados en los expedientes de precalificación de medicamentos.

Conocer el tipo y número de deficiencias recogidas en los APIMFs puede permitir por una parte, identificar los problemas más frecuentes de los APIs que pueden retrasar la precalificación de un medicamento. Esto permitiría poder establecer recomendaciones u otras acciones respecto de los fabricantes de los APIs de tal forma que se reduzca el número de deficiencias en futuros APIMFs.

Por otra parte, el estudio de la evolución de las deficiencias de los APIMFs a lo largo del tiempo permite identificar las tendencias o patrones en el tipo y número de deficiencias, para de esta forma estudiar la evolución del procedimiento del APIMF y sobre todo, la evolución de los propios fabricantes de APIs (que se benefician de la evaluación de sus APIMFs y de una comunicación detallada de las deficiencias por parte del PQTm).

De hecho, existe otro resultado consecuencia de la precalificación de medicamentos menos tangible que el de la propia lista publicada y es el hecho de que aquellos fabricantes que no cumplen los requerimientos mínimos establecidos, se benefician de unos informes detallados de las deficiencias que permiten determinar acciones correctivas y, mejorar la documentación y el cumplimiento de las GMPs. Ya desde el año 2002, la OMS indicaba que se iba observando una mejora en la calidad de los expedientes en cuanto a los productos terminados y señalaba un aparente deseo de las compañías por mejorar los lugares de fabricación⁴³. Esto se ha visto corroborado más adelante y se ha confirmado que la calidad de los productos terminados ha mejorado desde el inicio del PQTm. Pero se desconoce si también ha habido mejoras en los APIMFs.

⁴³ Organización Mundial de la Salud. Quality Assurance Issues. Pilot Procurement Project for Quality and Sourcing (Pre-qualification) of HIV/AIDS drugs. WHO Drug Information. 2002; 16 (1): 31-4. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2990e/h2990e.pdf> (Marzo de 2016)

Objetivos y planteamientos

2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTOS

De acuerdo con lo expuesto en la introducción, no hay en los países en desarrollo una regulación adecuada de los medicamentos y la evaluación de la calidad de los ingredientes activos farmacéuticos (APIs) es prácticamente inexistente. Para paliar este contexto, el Equipo de Precalificación: medicamentos (PQTm) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) evalúa medicamentos prioritarios con el fin de determinar aquellos que tienen una calidad, seguridad y eficacia adecuadas.

El PQTm evalúa desde el año 2006 los *master files* de ingredientes activos farmacéuticos (APIMFs) remitidos para avalar la documentación de calidad de los APIs en los medicamentos para los que se solicita la precalificación. Se ha observado que el número de deficiencias en los APIMFs es elevado y que esto puede retrasar la precalificación de los medicamentos.

Por esto, el objetivo principal de este trabajo es estudiar el tipo y número de deficiencias de calidad de los APIs recogidas en los APIMFs para:

- a) Identificar y analizar los problemas más frecuentes de los APIs, con el fin de establecer recomendaciones u otras acciones del PQTm.
- b) Estudiar la evolución de dichas deficiencias con el fin de verificar si existen mejoras en los APIMFs a lo largo del tiempo y también de analizar la evolución del procedimiento del APIMF.

Para conseguir este objetivo, el planteamiento de esta memoria es el siguiente:

- 1- Revisar los procedimientos que incluyen la evaluación técnica de los APIMFs en el PQTm.
- 2- Analizar los requerimientos y directrices empleados en la evaluación técnica de los APIMFs.
- 3- Clasificar y analizar todas las deficiencias de calidad encontradas en los APIMFs.
- 4- Comparar las deficiencias encontradas por el PQTm en los APIMFs con estudios de deficiencias recogidas en dossiers de APIs evaluados por autoridades rigurosas de reglamentación farmacéutica (SRAs).
- 5- Estudiar la evolución de las deficiencias de los APIMFs a lo largo del tiempo.

Materiales y métodos

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Metodología de la evaluación y detección de deficiencias

Como se ha explicado anteriormente, los fabricantes de los APIs compilan la información de calidad del API en los APIMFs según los requerimientos y secciones del CTD, módulo 3, sección 3.2.S y envían los APIMFs completos (parte abierta y parte cerrada) directamente al PQTm de la OMS.

En primer lugar, es necesario que los APIMFs se acepten para su evaluación. Una vez que son aceptados, su evaluación suele involucrar al menos a dos expertos y da lugar a un único informe de evaluación en el que se resume de manera crítica el contenido del APIMF y en el que se hace un listado de las deficiencias observadas, si la calidad del API no ha sido suficientemente avalada o no se cumplen los requerimientos internacionales. Del informe de evaluación se extrae por tanto la lista de deficiencias que el fabricante debe resolver.

Estas deficiencias observadas en el APIMF se recogen en una carta de deficiencias que la OMS envía a los solicitantes. Los solicitantes pueden contestar o alegar a las cuestiones aportando la información requerida. Puede haber múltiples comunicaciones entre la OMS y los solicitantes, y por tanto múltiples informes de evaluación y cartas de deficiencias, hasta que finalmente se acepte el APIMF, en cuyo caso se envía una carta final de aceptación del APIMF al solicitante.

En este estudio se han investigado el tipo y número de deficiencias de calidad del API recogidas en la primera carta de deficiencias enviada por el PQTm al titular del APIMF, tras la primera evaluación del mismo. Por tanto estas deficiencias recogidas aportan de alguna manera información sobre los conocimientos del solicitante respecto de los requerimientos exigidos a la hora de recopilar un APIMF por primera vez.

El estudio cubre todas las cartas de deficiencias que fueron enviadas a lo largo de 7 años, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2013, para APIs no estériles en APIMFs que fueron evaluados por primera vez. En este sentido se excluyeron 10 APIMFs del estudio porque algunas deficiencias en estos dossiers excluidos ya habían sido comunicadas a los fabricantes antes de la primera evaluación y por tanto no podían considerarse como APIMFs “nuevos” evaluados por primera vez, y sin ninguna influencia por parte del PQTm: por ejemplo porque algunas preguntas ya se hubiesen comunicado en la parte del producto terminado y el fabricante del API ya las hubiese tenido en cuenta o bien porque se hubiese presentado el mismo APIMF con anterioridad y el solicitante ya hubiese tenido en cuenta las deficiencias comunicadas a la hora de recopilar un segundo APIMF (algunos solicitantes envían varios APIMFs para un mismo API que solamente difieren por ejemplo en las especificaciones finales del API porque se hace referencia a una Farmacopea u otra; en estos casos los APIMFs son idénticos en cuanto a sus procesos de fabricación).

Se recopilaron las deficiencias de un total de 182 cartas iniciales de deficiencias de los 182 APIMFs correspondientes, de las cuales 150 fueron para APIs sintéticos, 31 para APIs semi-sintéticos y 1 para un API producido por fermentación.

La mayoría de estos APIs fueron remitidos para ser usados en el procedimientos del APIMF ligados a un producto terminado, pero algunos también fueron presentados para el procedimiento de precalificación de los APIs.

Los 182 APIMFs fueron remitidos por un total de 59 solicitantes (28 de India, 23 de China y 8 de otros países).

Todas las deficiencias de calidad recogidas en cada una de las 182 cartas de deficiencias, fueron recopiladas y clasificadas de acuerdo con la correspondiente subsección del CTD. Se analizó cada pregunta y de cada pregunta se extrajeron las deficiencias o requerimientos individuales y específicos, que después fueron registrados uno por uno y clasificados de acuerdo con la sección y subsección correspondiente del CTD. En este sentido el informe de evaluación correspondiente de cada carta fue consultado sistemáticamente para confirmar la clasificación de cada deficiencia individual a la sección y subsección del CTD pertinente. Además, y para clasificar debidamente y de manera consistente cada deficiencia individual en cada subsección del CTD se utilizó la Directriz de calidad del PQTm así como las guías europeas e internacionales (ICH)^{44,45,46}.

Solamente se incluyeron las preguntas de calidad, dejándose fuera las deficiencias administrativas relacionadas con el procedimiento del APIMF (por ejemplo sobre el formato de las distintas partes abiertas y cerradas).

En cuanto a las deficiencias de calidad, se excluyeron del estudio aquellas relativas a las subsecciones 3.2.S.2.5 y 3.2.S.2.6 del CTD ya que estas subsecciones no suelen estar muy detalladas en los APIMFs. En el caso de la subsección 3.2.S.2.5 de validación del proceso de fabricación del API, ésta solamente se requiere en el dossier para APIs estériles, que no formaron parte de nuestro estudio. Y en cuanto a la sección 3.2.S.2.6 de desarrollo del proceso de fabricación, normalmente suele contener muy pocos datos en los APIMFs remitidos al PQTm, por lo que no se consideró una sección representativa a tener en cuenta.

3.2. Clasificación de las deficiencias en función de la sección del CTD

Todas las deficiencias individuales y específicas de calidad recogidas fueron recopiladas en el programa Excel y después fueron clasificadas de acuerdo a los cuatro criterios que se indican a continuación.

⁴⁴ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

⁴⁵ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

⁴⁶ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). ICH Topic M 4 Q, Location issues for Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Quality, Questions and Answer. CPMP/ICH/4680/02. Agosto de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002726.pdf (Marzo de 2016)

3.2.1. Clasificación de las deficiencias en función de la sección del CTD

Las deficiencias fueron clasificadas y agrupadas en función de su contenido de acuerdo con la estructura del módulo 3 del CTD siendo las secciones del principio activo las siguientes:

- 3.2.S.1-Información general
- 3.2.S.2-Fabricación
- 3.2.S.3-Characterización
- 3.2.S.4-Control del principio activo
- 3.2.S.5-Estándares o materiales de referencia
- 3.2.S.6- Sistema de cierre del envase
- 3.2.S.7-Estabilidad

Se calculó la media, mediana, mínimo y máximo (rango), desviación estándar y porcentaje del número de deficiencias para cada sección del CTD respecto al número total de deficiencias.

3.2.2. Clasificación de las deficiencias en función de la subsección del CTD

Las deficiencias también fueron clasificadas y agrupadas en función de su contenido de acuerdo con las subsecciones del CTD (Tabla 3-1), para de esta forma poder estudiar qué áreas específicas de la calidad de los APIs eran las afectadas en los APIMFs.

En el caso de las subsecciones relativas a la información general del API dentro de la sección 3.2.S.1 (subsecciones 3.2.S.1.1, 3.2.S.1.2 y 3.2.S.1.3 correspondientes a Nomenclatura, Estructura y Propiedades generales respectivamente) y para las subsecciones relativas a la estabilidad del API dentro de la sección 3.2.S.7 (subsecciones 3.2.S.7.1, 3.2.S.7.2 y 3.2.S.7.3 correspondientes a Resumen y conclusiones sobre estabilidad, Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad, y Datos de estabilidad, respectivamente) no se separaron las deficiencias por subsecciones ya que en muchos casos las deficiencias no eran específicas de una subsección en particular.

Igualmente se fusionaron las subsecciones 3.2.S.4.1 (Especificaciones del principio activo) y 3.2.S.4.5 (Justificación de las especificaciones del principio activo) así como las secciones 3.2.S.4.2 (Procedimientos analíticos) y 3.2.S.4.3 (Validación de los procedimientos analíticos), relativas a la especificación del API y a los métodos de control, respectivamente, ya que en la mayoría de los casos las deficiencias estaban interrelacionadas y no podían atribuirse únicamente a una de las subsecciones.

Secciones del CTD	Subsecciones del CTD	Contenido
<u>3.2.S.1</u>	3.2.S.1.1 3.2.S.1.2 3.2.S.1.3	Información General (incluyendo Nomenclatura, Estructura y Propiedades Generales)
3.2.S.2	<u>3.2.S.2.1</u>	Fabricante(s)
	<u>3.2.S.2.2</u>	Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso
	<u>3.2.S.2.3</u>	Control de materiales
	<u>3.2.S.2.4</u>	Control de las etapas críticas y los productos intermedios
3.2.S.3	<u>3.2.S.3.1</u>	Elucidación de la estructura y otras características
	<u>3.2.S.3.2</u>	Impurezas
3.2.S.4	<u>3.2.S.4.1</u> y <u>3.2.S.4.5</u>	Especificaciones y Justificación de las especificaciones
	<u>3.2.S.4.2</u> y <u>3.2.S.4.3</u>	Procedimientos analíticos y Validación de los procedimientos analíticos
	<u>3.2.S.4.4</u>	Análisis de lotes
<u>3.2.S.5</u>	--	Estándares o materiales de referencia
<u>3.2.S.6</u>	--	Sistema de cierre del envase
<u>3.2.S.7</u>	3.2.S.7.1 3.2.S.7.2 3.2.S.7.3	Estabilidad (incluyendo Resumen y conclusiones sobre estabilidad, Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad y, Datos de estabilidad)

Tabla 3-1: Secciones y subsecciones del CTD empleadas para clasificar las deficiencias y su contenido (se muestran subrayadas).

3.2.3. Clasificación de las deficiencias en función de la subsección del CTD y del año

En tercer lugar, las deficiencias que habían sido clasificadas de acuerdo con las secciones y subsecciones del CTD (Tabla 3-1) se ordenaron en función del año en el que la carta de deficiencias había sido enviada para poder de esta forma identificar tendencias a lo largo de los años.

Se calculó la media, mediana, mínimo y máximo (rango), desviación estándar y porcentaje del número de deficiencias por año para cada grupo establecido, respecto al número total de deficiencias.

3.2.4. Clasificación descriptiva de las deficiencias según su contenido

Finalmente dentro de cada grupo establecido, las deficiencias fueron clasificadas en función de su contenido o del requerimiento específico, estableciéndose conjuntos de deficiencias comunes y cuantificándose. También fue cuantificada la frecuencia de cada conjunto de deficiencias comunes respecto de la subsección del CTD correspondiente y respecto del número total de deficiencias. Para algunas subsecciones del CTD (por ejemplo aquellas relativas a la fabricación del API) los conjuntos

Materiales y métodos

de deficiencias comunes tuvieron que ser más amplios, o generales, debido a la gran diversidad de las deficiencias encontradas.

Resultados y discusión

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Síntesis de los procedimientos que incluyen la evaluación del APIMF en el PQTm

El uso del procedimiento de los APIMFs es una de las cuatro opciones o modalidades que los solicitantes para la precalificación de un medicamento por el PQTm pueden elegir para avalar la calidad del API empleado en su producto terminado, tal y como se explica en la introducción de esta tesis.

Los APIs descritos en los APIMFs son aquellos que pueden ser empleados en los medicamentos incluidos en las invitaciones para manifestación de interés que la OMS publica para cada categoría terapéutica y que va actualizando periódicamente⁴⁷. En el Anexo de esta memoria se incluye un listado con todos los APIs de los medicamentos invitados al PQTm en los años del estudio (2007-2013) por categoría terapéutica para los cuales los solicitantes podían emplear un APIMF para avalar la parte de calidad de sus APIs.

Los APIMFs empezaron a utilizarse en la OMS como un sistema de evaluación centralizada de la calidad de los APIs a finales del año 2006, primero como un proyecto piloto. Después el procedimiento se consolidó con la publicación en el año 2008 de la directriz sobre el procedimiento del APIMF, en adelante “Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS”, en el anexo 4 del WHO Technical Report Series, No. 948⁴⁸.

El procedimiento del APIMF asegura que se mantenga la confidencialidad del fabricante del API respecto de datos sensibles sobre su proceso de fabricación, que se compilan en la parte “cerrada” o “restrictiva” del APIMF, a los que no tiene acceso el fabricante del producto terminado, pero sí el PQTm para su evaluación. En cambio, el fabricante de producto terminado tiene acceso a los datos completos de calidad del API que necesita para poder responsabilizarse de la misma con el objeto de desarrollar y fabricar su producto terminado, y estos datos se incluyen en la parte “abierta” o “del solicitante” del APIMF.

4.1.1. Organización documental de los APIMFs

De acuerdo con la Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS, los APIMFs deben contener la información de calidad de los APIs requerida en la guía de calidad (del año 2005) vigente cuando se publicó el procedimiento, en adelante “Guía sobre la Documentación para Precalificación

⁴⁷ apps.who.int/prequal, Programa de Precalificación [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://apps.who.int/prequal/default.htm> (Marzo de 2016)

⁴⁸ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on active pharmaceutical ingredient master file procedure. Ginebra: OMS; 2008. WHO Technical Report Series: 948, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS948/WHO_TRS_948_Annex4.pdf (Marzo de 2016)

del 2005”⁴⁹. Dicha directriz fue sustituida en el año 2010 por la Directriz de calidad del PQTm⁵⁰. De estas dos guías y sus requerimientos se hablará extensamente en el apartado 4.2.

De acuerdo con la Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS, la información de calidad debe organizarse en los APIMFs en línea con los contenidos definidos en el CTD y la información científica debe dividirse físicamente en dos partes, la parte del solicitante (o parte abierta) y la parte restrictiva (o parte cerrada).

La parte abierta (OP) contiene aquella información que el titular del APIMF considera que no es confidencial y que incluye todos los datos necesarios para que el fabricante del medicamento, solicitante de la precalificación, pueda responsabilizarse y establecer unas especificaciones adecuadas para el API de tal manera que pueda ser empleado en la fabricación de un medicamento determinado.

La parte cerrada (RP) sin embargo contiene los datos confidenciales de la fabricación del API, incluyendo las condiciones operativas, los datos de validación del proceso y la evaluación de las etapas críticas.

Además, el APIMF debe incluir una tabla de contenidos y un resumen de calidad para cada una de las partes. Cada parte se identifica con un número de versión que debe ser único y la guía recomienda que este número de versión incluya el nombre del titular del APIMF, el nombre de la sustancia activa, la referencia a la parte abierta o parte cerrada, el número de versión y la fecha completa.

La Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS recomienda un contenido mínimo de información en la parte del solicitante y en la parte restrictiva que detallamos en la Tabla 4-1 correlacionándolo con cada sección del CTD:

⁴⁹ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

⁵⁰ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Sección del CTD	Contenido mínimo de la parte abierta	Contenido mínimo de la parte cerrada
3.2.S.1- Información general	Nomenclatura Estructura Propiedades generales	No se requiere
3.2.S.2- Fabricación	Fabricante(s) y lugar(es) de fabricación Diagrama de flujo y resumen breve del proceso de fabricación* Control de etapas críticas e intermedios**	Todo el contenido
3.2.S.3- Caracterización	Elucidación de la estructura y otras características Impurezas	Información sobre impurezas relacionada con aspectos confidenciales como la descripción detallada del proceso de fabricación, el control de materiales y la validación del proceso siempre y cuando dichas impurezas no requieran ser controladas en el API final.
3.2.S.4- Control del principio activo	Especificaciones Procedimientos analíticos Validación de los procedimientos analíticos Análisis de lotes Justificación de la especificación	Justificación de la especificación si la información está relacionada con aspectos confidenciales como la descripción detallada del proceso de fabricación, el control de materiales y la validación del proceso.
3.2.S.5- Estándares o materiales de referencia	Toda la información	No se requiere
3.2.S.6- Sistema de cierre del envase	Toda la información	No se requiere
3.2.S.7- Estabilidad	Toda la información	No se requiere

*Excepto en el caso en que el API descrito en el APIMF sea estéril y no haya una esterilización posterior del producto terminado; en estos casos deben incluirse en la parte abierta los datos de validación del proceso de esterilización del API.

**Cuando esta información se considere relevante para el solicitante de la precalificación.

Tabla 4-1: *Contenido mínimo de información en la parte abierta y en parte cerrada de los APIMFs en función de la sección del CTD.*

La Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS además señala que aunque exista alguna información sobre impurezas que se pueda discutir en la parte cerrada (porque esté ligada a información confidencial del proceso de fabricación y si esos datos resultan importantes para que el fabricante del medicamento establezca unas especificaciones adecuadas para el API) debe incluirse también en la parte abierta del APIMF. Esto se refiere a la discusión sobre impurezas presentes por ejemplo en los materiales de partida cuya calidad se expone únicamente en la parte cerrada del APIMF. Si el titular del APIMF demuestra de manera inequívoca que dichas impurezas no se arrastran al API final (porque son eliminadas por el proceso o controladas en algún intermedio), no es necesario que esta información se incluya en la subsección de impurezas de la parte abierta del APIMF. Sin embargo, si el proceso de fabricación genera alguna impureza que pueda ser arrastrada al API final, y que por tanto deba ser controlada como parte de las especificaciones del API, el titular del

APIMF deberá incluir esta información en la parte abierta para que el fabricante del medicamento pueda responsabilizarse de los niveles de la misma en el API final.

4.1.2. Proceso seguido en el procedimiento del APIMF

Tal y como se explica en la introducción de esta tesis, los APIMFs son enviados al PQTm en relación con una solicitud de precalificación de un producto terminado específico, de tal manera que el APIMF no se aprueba como tal sino que se acepta en relación con un dossier para un medicamento. De hecho, el procedimiento del APIMF puede también emplearse en el caso de que el fabricante de producto terminado y el de API sean la misma entidad (sin existir por tanto confidencialidad). Los APIMFs empleados en este procedimiento están por tanto siempre ligados a una solicitud de precalificación de un medicamento y a su dossier.

La Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS recomienda que el titular del APIMF sea el propio fabricante de API, si bien es posible que el titular sea una entidad diferente que debe estar debidamente autorizada por el fabricante del API.

La Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS también indica que este procedimiento se puede emplear para APIs descritos o no descritos en monografías de farmacopeas oficiales, siendo éstas la Ph.Int., la Ph. Eur., la BP, la USP y la JP, tal y como se ha explicado previamente. También señala que los DMFs evaluados por autoridades reguladores de países ICH, se pueden aceptar y reconocer por la OMS cuando se establezcan una serie de condiciones.

Tal y como se ilustra en la Figura 4-1, y de forma muy similar al procedimiento del DMF de los países ICH, en el procedimiento del APIMF el titular del mismo (o su representante autorizado) envía al PQTm de la OMS el APIMF completo (parte abierta y parte cerrada) junto con una carta de acceso y los resúmenes de ambas partes. La carta de acceso es un documento en el cual el titular del APIMF da permiso a la OMS a acceder al APIMF completo en relación con un dossier específico para un medicamento para el que se solicita la precalificación (la Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS incluye un modelo de carta de acceso en su apéndice 1). En paralelo, el titular del APIMF envía a cada uno de los solicitantes de medicamentos para precalificación que utilicen ese APIMF la parte abierta del mismo así como el resumen de calidad de la parte abierta (es decir, de su versión más reciente) y la carta de acceso.

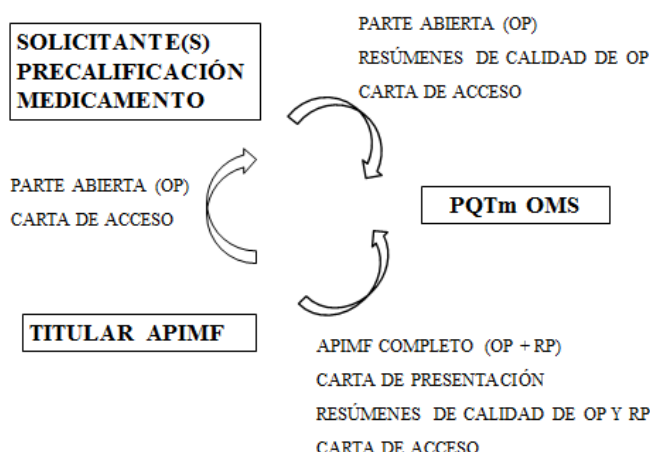


Figura 4-1: Esquema del procedimiento de los APIMFs

Puesto que las versiones de la parte abierta y de la parte cerrada pueden cambiar, es decir, ser actualizadas por una versión posterior, es muy importante que el titular mantenga al corriente a los solicitantes de precalificación de medicamentos de posibles nuevas versiones y que la versión de la parte abierta incluida en los dossiers de medicamentos para precalificación sea la misma que la enviada a la OMS, y que ambas sean la versión más reciente.

Igualmente, una vez que el APIMF es aceptado, el titular del mismo debe notificar al PQTm cualquier cambio del mismo, que será evaluado. Además, deberá también responsabilizarse de informar a los usuarios de su APIMF de cualquier cambio en la parte abierta o en la parte cerrada, una vez éste sea aceptado por el PQTm, para que los titulares de los medicamentos precalificados envíen y notifiquen las variaciones correspondientes al PQTm.

Para la aceptación del APIMF, es necesaria una evaluación técnica de todo el contenido científico del mismo. Tal y como se explica en apartado 3 de este trabajo, la evaluación de los APIMFs suele involucrar a al menos dos expertos y da lugar a un único informe de evaluación en el que se resume de manera crítica el contenido del APIMF y en el que se hace un listado de las deficiencias observadas si la calidad del API no ha sido suficientemente avalada o no se cumplen los requerimientos internacionales. Del informe de evaluación se extrae por tanto la lista de deficiencias que el fabricante debe resolver.

Estas deficiencias observadas en el APIMF se recogen en una carta de deficiencias, que la OMS envía a los titulares del APIMF, que pueden contestar o alegar a las cuestiones aportando la información requerida. Puede haber múltiples comunicaciones entre la OMS y los solicitantes, y por tanto múltiples informes de evaluación y cartas de deficiencias, hasta que finalmente se acepte el APIMF en cuyo caso se envía una carta de aceptación del APIMF al solicitante.

Es importante destacar que una vez que los APIMFs son aceptados, pueden ser empleados por varios fabricantes de producto terminado que los tengan asociados a medicamentos precalificados o bien a nuevas solicitudes de precalificación de medicamentos. Por eso los APIMFs son documentos “vivos” que deben ser lo más completos y correctos posibles, desde su primera aceptación por parte del PQTm y que deben ser actualizados periódicamente de acuerdo con los procesos de síntesis y sus cambios de

tal forma que siempre reflejen la situación real de la fabricación y control del API. Sin embargo estos cambios deben siempre ser notificados a la OMS, mediante la consiguiente solicitud de variación o modificación, y comunicados a los solicitantes de la precalificación de medicamentos (o titulares de los medicamentos precalificados).

4.1.3. Proceso seguido en la precalificación de APIs

Tal y como se adelanta en la introducción de esta tesis, un fabricante puede enviar un APIMF para ser empleado en el procedimiento del APIMF, en cuyo caso estará ligado a un dossier de producto terminado, pero también puede utilizar un dossier APIMF para el procedimiento de precalificación de APIs. De hecho el documento APIMF puede servir para uno o ambos procedimientos.

El uso de un API precalificado por la OMS es otra de las cuatro opciones que los solicitantes pueden elegir para avalar la calidad del API empleado en su producto terminado para la precalificación de un medicamento por el PQTm.

El procedimiento de precalificación de APIs se describe en una Directriz de la OMS del año 2009 y aplica a aquellos APIs incluidos en la invitación para manifestación de interés que se publica en la página web y que se va actualizando periódicamente^{51,52}. Estos APIs se incluyen en el Anexo de esta tesis.

Este procedimiento consiste en una evaluación del dossier donde se describe la calidad del API en formato CTD seguido de una evaluación respecto del cumplimiento de las GMPs del o los lugares de fabricación. En la práctica el dossier en el que se describe la calidad del API para el procedimiento de precalificación del API es un APIMF, sin que se obligue (aunque se recomienda) a que éste esté dividido en una parte abierta y una parte cerrada.

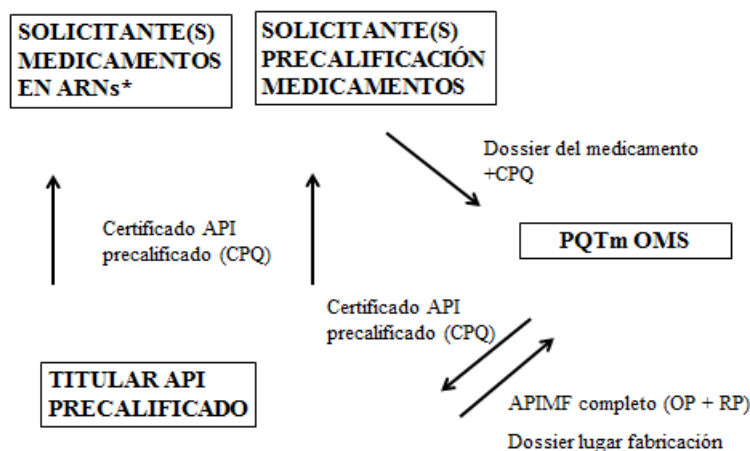
En el procedimiento de precalificación de APIs, cuando el APIMF y el/los lugar(es) de fabricación del API se consideren aceptables, el API es precalificado y se incluye en la lista de la OMS de APIs precalificados que se publica en la página web del PQTm. Además, el PQTm emitirá un Certificado de Confirmación de la Precalificación del API (CPQ), en el que se certifica la precalificación del API y donde se incluyen sus especificaciones así como la descripción de los procedimientos analíticos para la valoración cuantitativa y las sustancias relacionadas. Este documento será distribuido por el fabricante del API a los fabricantes de producto terminado que deseen avalar de esta manera la calidad del API empleado en su medicamento.

El estatus de API precalificado deberá ser mantenido a lo largo del tiempo mediante la notificación de todos los cambios en la calidad del API y su evaluación por el PQTm. Igualmente podrán realizarse reinspecciones de los lugares de fabricación.

⁵¹ Organización Mundial de la Salud. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of active pharmaceutical ingredients for use in pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2009. WHO Technical Report Series: 953, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS953/TRS_953-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

⁵² apps.who.int/prequal, Programa de Precalificación [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://apps.who.int/prequal/default.htm> (Marzo de 2016)

En la Figura 4-2 a continuación se presenta un esquema del procedimiento de Precalificación de APIs, donde se resalta la posibilidad de que la precalificación de un API sirva para avalar la calidad de un API en solicitudes de autorización de comercialización presentadas a ARNs.



* Actualmente las ARNs de los siguientes países reconocen oficialmente los APIs precalificados: Malasia, Comunidad de África del Este y Sudáfrica.

Figura 4-2: Esquema del procedimiento de Precalificación de APIs y de su uso en otras jurisdicciones

4.1.4. Consideraciones sobre los APIMFs incluidos en el estudio

En la Figura 4-3 se aporta un esquema resaltando los dos procedimientos que emplean el uso de APIMFs, el procedimiento del APIMF y la precalificación de APIs, resaltando las diferencias entre ambos.

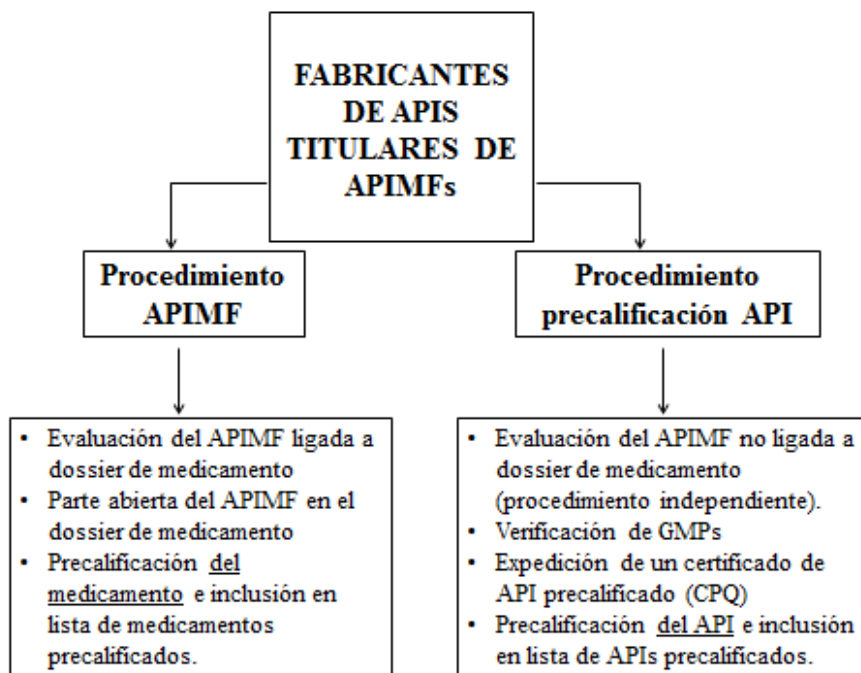


Figura 4-3: Esquema de los procedimientos en los que se emplean los APIMFs y de sus diferencias

Resultados y discusión

Los APIMFs de este estudio incluyeron APIMFs que fueron presentados para el procedimiento del APIMF, pero también APIMFs que fueron presentados para la precalificación del API, o para ambos procedimientos. En este sentido puesto que la fase de evaluación es idéntica, no se esperan diferencias de contenido entre ellos por ser empleados para uno u otro procedimiento, o para ambos.

En el estudio tampoco se tienen en cuenta la pertenencia de las deficiencias recogidas a la parte abierta o a la parte cerrada del APIMF, puesto que el PQTm evalúa de manera centralizada el APIMF completo, comunicando todas las deficiencias, sean de parte abierta o de parte cerrada, directamente al titular del APIMF. Es por tanto responsabilidad del titular del APIMF informar al fabricante de producto terminado de cualquier cambio que afecte a la parte abierta del APIMF.

4.2. Análisis de los requerimientos y directrices seguidos en la evaluación técnica de los APIMFs

En el apartado 4.1 se ha descrito en qué consiste el procedimiento del APIMF y cómo un APIMF puede ser enviado para este procedimiento y/o para la precalificación del API.

La evaluación de los APIMFs, como la de cualquier DMF o expediente de solicitud de comercialización de medicamentos, tiene dos componentes.

Por una parte, se verifica que la documentación enviada es completa en cuanto a que se aporten los formularios necesarios y que la documentación esté completa y bien organizada; esta fase a veces se denomina fase de “validación”. En el PQTm, esta fase de validación era administrativa en los años de nuestro estudio, es decir que no se estudiaban aspectos técnicos de los APIMFs si no que solamente se verificaba que la documentación estaba completa.

Por otra parte se realiza una evaluación técnica y científica, por personal cualificado, del contenido científico de los APIMFs. Para esta evaluación técnica, existen directrices internacionales técnicas dirigidas a los solicitantes.

A continuación resumimos en primer lugar los aspectos de calidad que deben ser evaluados en un APIMF y en segundo lugar los requerimientos de las directrices internacionales para la calidad de los APIs.

4.2.1. Resumen de los aspectos de calidad del API en un APIMF desde el punto de vista de la evaluación

Un API de calidad es un API idóneo para el uso al que está destinado, con características determinadas de identidad, contenido y pureza⁵³. Los fabricantes que participan en el procedimiento del APIMF del PQTm, envían sus APIMFs donde describen la calidad de sus APIs aportando la documentación necesaria en cada sección y subsección del CTD, correspondientes a la sección 3.2.S (Tabla 3-1).

La evaluación de los datos de calidad del API proporcionados por el fabricante del API en un APIMF en el formato del CTD permite el estudio de una serie de aspectos científicos críticos del API que se resumen a continuación y que van a determinar si la calidad del API es aceptable o no, independientemente del uso que se le dará más adelante (es decir, independientemente del medicamento y forma farmacéutica en el que se va a emplear el API de ese fabricante).

⁵³ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)

En la Figura 4-2, a continuación, se esquematizan los aspectos críticos en la evaluación científica de la calidad de los APIs.



Figura 4-4: Aspectos críticos de calidad a evaluar en un API

Para cada aspecto de la evaluación de la calidad del API hemos indicado en la Tabla 4-2 cuáles son las secciones o subsecciones del CTD que lo describen.

Aspectos de calidad del API en un APIMF	Sección o subsección del CTD
a. ¿Cuál es el API presentado y cuáles son sus características?	3.2.S.1 3.2.S.3.1
b. ¿Qué entidad(es) está(n) involucrada(s) en la fabricación y control del API?	3.2.S.2.1
c. ¿Cuál es el proceso de síntesis del API y cuáles son los controles que se realizan a lo largo de la fabricación?	3.2.S.2.2 3.2.S.2.3 3.2.S.2.4
d. ¿Cuáles son los controles que se realizan en el API a su liberación?	3.2.S.4.1 3.2.S.4.2 3.2.S.4.3 3.2.S.4.4 3.2.S.4.5
e. ¿Pueden establecerse un periodo de reensayo y recomendarse unas condiciones de conservación para el API?	3.2.S.7.1 3.2.S.7.2 3.2.S.7.3

Tabla 4-2: Correlación de los aspectos críticos de calidad del API en un APIMF, desde el punto de vista de la evaluación, con las secciones y subsecciones del CTD.

A continuación se resume cada uno de estos aspectos de calidad del API a evaluar en un APIMF:

a. ¿Cuál es el API presentado y cuáles son sus características?

En el APIMF deberá indicarse cuál es la molécula del API que se presenta y su fórmula molecular. Esto permitirá a los evaluadores determinar si es una molécula simple o compleja, si presenta centros quirales, así como si se trata de un ácido, de una base o de una sal. Estos datos serán de utilidad para determinar si la caracterización del API por parte de su fabricante es correcta y adecuada. La caracterización del API es muy importante porque es el componente que va a determinar la eficacia del medicamento.

Será también importante identificar el origen de la molécula del API. Nuestro estudio, y en general los APIs descritos en los APIMFs presentados en el PQTm, solamente cubren a APIs de síntesis química o “químicos” (es decir que no son de origen biológico o biotecnológico). Los APIs químicos pueden ser de origen sintético (es decir obtenidos en su totalidad por reacciones químicas) o de origen semi-sintético. Los APIs descritos en los APIMFs presentados en el PQTm también pueden ser productos de fermentación (es decir, originados por procesos de fermentación). Dependiendo de su origen, se requerirá una información diferente por ejemplo en cuanto a las impurezas del API, tal y como se verá más adelante.

Además, en el APIMF deberán identificarse las propiedades químicas y fisico-químicas del API. Algunas se considerarán críticas como la solubilidad, el polimorfismo o el tamaño de partícula, si bien su impacto en la forma farmacéutica y el medicamento no podrá ser evaluado completamente en el APIMF porque solamente podrá verse su repercusión cuando se estudie el uso de ese API en un producto terminado específico. Estas propiedades también serán determinantes para la eficacia del medicamento.

b. ¿Qué entidad(es) está(n) involucrada(s) en la fabricación y control del API?

En los APIMFs deberán declararse los lugares de fabricación, control y estabilidad del API (es decir el lugar donde se realizó el estudio de estabilidad), así como aquellas entidades externas contratadas por el fabricante. Esto es importante, porque de esta manera se puede trazar la cadena de fabricación del API, incluyendo los fabricantes de productos intermedios.

Los APIMFs describen el proceso de fabricación del API así como el control del mismo que debe realizarse antes de su liberación. Las entidades en cuestión demuestran (mediante datos experimentales de lotes) que son capaces de obtener mediante un proceso de fabricación definido un API de calidad adecuada de manera consistente. La cadena de fabricación queda por tanto definida en el APIMF. Si en el futuro el fabricante quiere emplear alguna otra entidad de fabricación o control, deberá solicitarlo presentando una solicitud de modificación que tendrá, a su vez, que ser avalada por datos experimentales.

Además, es importante que estén claramente definidos los lugares de fabricación y de control, porque de esta forma puede verificarse (sea documentalmente o bien, mediante una inspección), si dichos lugares previstos para el API trabajan en condiciones de GMPs o de GLPs. El cumplimiento de las normas de correcta fabricación garantiza que el API es fabricado y controlado en condiciones de garantía de calidad a lo largo de todas las etapas, lo cual no puede ser suplido por un único control extenso del API a su liberación. La garantía de calidad se define en este caso como “*la suma de todas*”

las medidas organizativas implantadas con el fin de garantizar que todas las sustancias activas son de la calidad requerida para el uso al que se destinan, y que los sistemas de calidad se mantienen^{54,55}. Por tanto el estudio de los APIMFs solamente permite hacer una evaluación documental de la calidad del API, que debe ser complementada con una inspección o verificación de que el fabricante produce y controla el API de acuerdo con todos los detalles incluidos en el APIMF pero también, en condiciones de garantía de calidad.

c. ¿Cuál es el proceso de síntesis del API y cuáles son los controles que se realizan a lo largo de la fabricación?

Esta parte, tal y como se verá más adelante en esta tesis, es sin duda la más crítica de la evaluación de los APIs.

Por una parte, los fabricantes deben describir de manera detallada y fidedigna el proceso de fabricación del API que realizan en sus plantas de fabricación y al que se comprometen en el futuro, una vez que el APIMF sea aceptado. La descripción debe incluir las cantidades necesarias de todos los materiales empleados (materiales de partida, reactivos, disolventes, catalizadores, etc.) para obtener un lote de escala comercial. En esta descripción también es necesario indicar las etapas críticas, controles en proceso, equipos y condiciones operativas como, por ejemplo, temperatura, presión, tiempo, etc.

Por otra parte, para cada material empleado, se deben aportar especificaciones de calidad que deben ser evaluadas por su potencial impacto en el perfil de impurezas del API final. De hecho, es importante que la pureza de los materiales empleados sea adecuada, ya que éstos pueden arrastrar impurezas al producto final. Esto es crítico, tal y como se verá más adelante, en el caso de los materiales de partida que deben ser lo suficientemente puros para que no aparezcan subproductos en la síntesis que luego puedan ser arrastrados al producto terminado.

Los evaluadores van a focalizar su atención en que el proceso esté adecuadamente definido y consolidado (por ejemplo mediante un número mínimo de lotes de un tamaño mínimo), pero sobre todo van a fijarse en las posibles impurezas que puedan ser generadas por el proceso (como subproductos y productos de degradación) o introducidas en el proceso (impurezas de los materiales de partida, disolventes, reactivos, catalizadores o las impurezas de cualquier material). Mediante el estudio de los procesos de fabricación descritos en los APIMFs, los evaluadores por tanto determinan cuáles son las impurezas que potencialmente pueden aparecer en el API, y si se ha demostrado que el proceso es capaz de eliminarlas. Por ejemplo algunas impurezas pueden disolverse y ser eliminadas con las aguas madre y otras pueden estar adecuadamente controladas como parte de controles en proceso o como parte de las especificaciones de los intermedios de fabricación. Si no es así, deberán

⁵⁴ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Noviembre de 2000. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

⁵⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Parte II: Requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida. Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/reqBasicosSustActiv/13_parte-II.pdf (Marzo de 2016)

estar controladas por métodos analíticos específicos en alguna parte del proceso de tal forma que sus niveles en el API final sean aceptablemente bajos.

La evaluación de los procesos de fabricación permite concluir (i) sobre cómo el API es controlado a lo largo del proceso (ya sea mediante controles en proceso, control de los intermedios y etapas críticas), (ii) determinar cuáles son las impurezas que deben controlarse en las especificaciones del API final, (iii) concluir sobre la calidad de los materiales empleados en la síntesis, ya sea materiales de partida, reactivos, disolventes o catalizadores. En definitiva se trata de determinar si el API se fabrica de manera adecuada y consistente.

d. ¿Cuáles son los controles que se realizan en el API a su liberación?

El APIMF también describirá y justificará las especificaciones que el API debe cumplir para su liberación, en cuanto a su identificación, pureza, contenido así como otras propiedades, que deberán ser adecuadas para el API y mantenerse lote a lote, de tal manera que se puedan reproducir las características de eficacia y seguridad del API en cada ciclo de fabricación.

Las especificaciones incluirán límites para las impurezas potenciales específicas del proceso de fabricación y el fabricante deberá demostrar que los métodos analíticos son capaces de detectarlas (aportando datos de validación de los mismos). De esta manera se garantizará que todas las impurezas potencialmente presentes en el API final estén a niveles aceptablemente bajos desde un punto de vista toxicológico.

El API podrá estar descrito en alguna monografía individual de alguna de las farmacopeas reconocidas por el PQTM o no. Cuando el API esté descrito en alguna de las farmacopeas, el solicitante podrá hacer referencia a ellas o no, tal y como se verá más adelante.

e. ¿Pueden establecerse un periodo de reensayo y recomendarse unas condiciones de conservación para el API?

Por último, en el APIMF deberá demostrarse documentalmente que la calidad del API no varía a lo largo del tiempo si éste se conserva en unas condiciones adecuadas, es decir que el API conserva sus características químicas y físico-químicas (y por tanto su eficacia y seguridad) a lo largo de un periodo de tiempo definido.

Para este objetivo deberán aportarse en el APIMF estudios de estabilidad realizados en condiciones de temperatura y humedad adecuadas que simulen las condiciones de almacenamiento y de utilización del API. Estos estudios permitirán determinar si las características de contenido en API, pureza y otras propiedades se mantienen dentro de los límites fijados en la especificación (considerados como adecuados) a lo largo del tiempo, para de esta forma poder determinar un periodo de reensayo y unas condiciones de conservación, que se indicarán en el etiquetado del API.

De esta forma se podrá garantizar que los APIs (fabricados de acuerdo con lo indicado en los APIMFs y en condiciones de GMPs) que sean empleados por los fabricantes de productos terminado mantienen su calidad, si se ha respetado el periodo de reensayo y las condiciones de conservación fijadas.

4.2.2. Requerimientos y directrices aplicables a los APIMFs durante los años del estudio (2007-2013)

Existen directrices técnicas internacionales dirigidas a los solicitantes para la compilación de los datos de calidad de los APIs en los *master files* y en los dossiers de solicitud de autorización de medicamentos. Estas directrices científicas son también empleadas por los evaluadores de los APIMFs para determinar si los APIs cumplen con los requerimientos internacionales y para evaluar los aspectos críticos del API antes mencionados.

Por eso, para poder estudiar en profundidad las deficiencias recogidas en las cartas de deficiencias de los APIMFs en nuestro estudio, es necesario exponer primeramente cuáles eran los requerimientos técnicos para los APIs que aplicaban en los años del estudio. De esta forma puede conocerse la información de la que disponían los titulares de los APIMFs en cuanto a los requerimientos exigidos para los APIs por las autoridades reguladoras del entorno ICH y por la OMS, a la hora de compilar un APIMF y de enviarlo al PQTm.

Asimismo, el hacer un repaso de los diferentes requerimientos internacionales exigidos para los APIs en los años del estudio y de su evolución, permite explicar los criterios empleados en la evaluación de los APIMFs por el PQTm, ya que aunque las directrices internacionales sobre APIs y medicamentos están dirigidas a los solicitantes de medicamentos, también son empleadas por los evaluadores de las agencias reguladoras.

Estudiar cuáles eran los requerimientos para los APIs, vigentes en los años del estudio en cada sección y subsección del CTD, nos permitirá por tanto conocer lo que se esperaba en los APIMFs por parte del PQTm y nos ayudará a entender mejor las deficiencias recogidas. Al mismo tiempo, el análisis de los requerimientos aplicables en los años del estudio también nos permitirá ver cómo fueron evolucionando las directrices en materia de APIs.

En este apartado detallaremos por tanto las directrices técnicas que, en los años del estudio, estaban disponibles para los solicitantes o titulares que enviaron APIMFs y que al mismo tiempo pudieron emplearse en el PQTm para la evaluación técnica de esos APIMFs.

Los APIMFs incluidos en el presente estudio de deficiencias fueron remitidos y evaluados entre los años 2006 y 2013, y las cartas de deficiencias tras la primera evaluación del APIMF fueron remitidas entre los años 2007 y 2013. Durante estos años se utilizaron en el PQTm las guías internacionales (ICH y europeas) que ya existían para los solicitantes de autorizaciones de medicamentos, así como las directrices técnicas de la OMS y la Farmacopea Internacional, ambas avaladas por el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas mencionado previamente. Además, también se utilizaron las otras Farmacopeas reconocidas por el programa (en particular la Ph. Eur., la BP y la USP). Asimismo, tal y como se verá a continuación en este apartado, durante este periodo de tiempo también se elaboraron en la OMS nuevas guías para los solicitantes que fueron publicadas y también aplicadas a la evaluación de los APIMFs en el PQTm conforme fueron implementadas.

Las monografías individuales para los APIs de las farmacopeas recogen los requisitos mínimos de calidad en términos de identificación, pureza y de contenido de impurezas que los APIs deben cumplir y son por tanto muy útiles para los fabricantes para establecer especificaciones para el API. Por tanto, cuando existe una monografía específica para un API en alguna de las farmacopeas reconocidas por el

PQTm, la monografía puede servir de referencia al solicitante del APIMF para establecer unas especificaciones mínimas adecuadas para el API, aunque tal y como se verá más adelante, deben respetarse también las monografías generales de esa farmacopea (por ejemplo respecto de los umbrales permitidos para las impurezas). Recordemos que los requisitos de las farmacopeas nacionales y también supranacionales (como, por ejemplo, la Farmacopea Europea) suelen ser de obligado cumplimiento para los medicamentos (y sus APIs) que vayan a ser comercializados en los territorios en cuestión; es decir que, por ejemplo, para un medicamento para el cual se solicita una autorización de comercialización en algún país europeo, el API o los APIs deben cumplir, como mínimo, con los requerimientos de la monografía correspondiente de la Farmacopea Europea (cuando exista)⁵⁶. Sin embargo, es importante señalar que en el caso del PQTm, puesto que la precalificación de los medicamentos es independiente de los países donde finalmente van a ser registrados y comercializados, se permite que los fabricantes hagan referencia a varias farmacopeas que se consideran “rigurosas” (es decir, las farmacopeas reconocidas por el PQTm anteriormente mencionadas). Además, los solicitantes también pueden escoger no hacer referencia a ninguna de estas farmacopeas reconocidas y tener unas especificaciones propias o internas para el API, si bien, tal y como se verá más adelante, tendrán que demostrar que sus especificaciones propias son al menos equivalentes a las de la monografía de una farmacopea rigurosa. Por otra parte, no todos los APIs, están descritos en las farmacopeas, por lo que cuando no existe ninguna referencia, los fabricantes deberán desarrollar sus propias especificaciones ayudándose de las monografías generales de las farmacopeas y de las directrices internacionales de calidad.

En cuanto a las directrices internacionales, la Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS indica que los APIMFs deben seguir la estructura del CTD pero que debe incluirse en ellos la información científica de las directrices ICH así como la información requerida en la sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005⁵⁷. Esta guía, cuya última revisión fue del año 2005, no fue tramitada por el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, pero sí se usó y publicitó formalmente a los solicitantes de la precalificación de medicamentos.

Sin embargo, es importante señalar que en la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 se establecía una estructura propia para los dossiers de solicitud de precalificación (incluyendo la parte del API), diferente del CTD (cuyo uso en el PQTm no fue obligatorio hasta el año 2010), mientras que los APIMFs fueron ya remitidos todos en formato CTD. Además, en esta Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 no se establecían criterios totalmente “rigurosos” y en línea con las directrices ICH para los APIs. En este sentido, la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005, establecía en su sección 2 la estructura y contenido que debía tener la información de calidad del API en un dossier de solicitud de precalificación de un medicamento, y

⁵⁶ Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 311, p. 67, (28-11-2001).

⁵⁷ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

distinguía entre APIs descritos en las farmacopeas oficiales reconocidas en cuanto a la información a aportar, sobre todo en cuanto al detalle con el que el proceso de fabricación debía ser descrito. Con este enfoque, se consideraba (implícitamente) que aquellos APIs descritos en las monografías de farmacopea tenían menos riesgo si se aplicaban los ensayos y límites de la monografía, desde el punto de vista de la calidad, que aquellos que no estaban descritos, por lo que se requerían menos datos en el dossier. Por este motivo, esta guía, a pesar de figurar su referencia en Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS, no fue empleada en la evaluación de los APIMFs por no ser considerada como una directriz “rigurosa” en cuanto a algunos de sus requerimientos. Desde el comienzo del procedimiento, los APIMFs fueron evaluados de acuerdo con la estructura del CTD (que no distingue entre APIs descritos en monografías de farmacopea o no) y con criterios rigurosos establecidos en las directrices internacionales, tal y como puede observarse en los informes de evaluación correspondientes. Pero sí que es posible que algunos solicitantes usasen esta Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 como referencia para compilar sus APIMFs y que ello contribuyese a un mayor número de deficiencias.

Existen relativamente pocas directrices de la OMS respecto de los requerimientos de calidad para los APIs. Tal y como se indica en la introducción de esta tesis, el desarrollo de directrices para los APIs ha sido, de forma general, posterior en el tiempo al de las directrices de calidad de medicamentos y de hecho, a día de hoy, muchos países en desarrollo ni siquiera evalúan la calidad de los APIs por lo que los fabricantes que solicitan la autorización de comercialización de medicamentos en esos países ni siquiera tienen que enviar el contenido de la sección 3.2.S. para avalar la calidad de sus APIs. Pero además, el hecho de que no existan muchas directrices de la OMS específicas para los APIs también obedece a que la evaluación de los APIs, tal y como se desarrolla actualmente en el PQTm para los APIMFs, no se inició hasta que no se implementó el procedimiento del APIMF en el año 2006, culminando más adelante con el inicio del procedimiento de precalificación de APIs en el año 2009, mientras que la precalificación de medicamentos se efectuaba desde el año 2001. Puesto que además, la experiencia más inmediata a nivel regulador en cuanto a evaluación de APIs, de la que disponía el PQTm cuando se inició el procedimiento del APIMF, procedía de las agencias europeas de medicamentos (de donde eran originarios la mayor parte de los evaluadores externos que colaboraban en la evaluación de los APIMFs) y del EDQM (por su amplia experiencia en el procedimiento de Certificación de Conformidad con las Monografías de la Farmacopea Europea), la mayor parte de los requerimientos empleados para la evaluación de los APIMFs en el PQTm han sido tomados de las guías ICH y de las guías europeas (de la EMA).

La directriz de la OMS que aborda a día de hoy los requerimientos para la calidad de los APIs en los APIMFs es la Directriz de calidad del PQTm, que detalla además los requisitos específicos de los dossiers que se presentan al PQTm para la precalificación de medicamentos⁵⁸. Esta directriz, aunque no fue aprobada formalmente por el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas hasta el año 2012, ya fue publicada como borrador, anunciada a los solicitantes en la página web del programa y ampliamente publicitada en conferencias y seminarios

⁵⁸ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

desde Noviembre de 2010 por el PQTm⁵⁹. Por este motivo consideramos que la fecha de implementación de esta directriz es Noviembre del 2010, ya que desde esta fecha, estuvo disponible para los solicitantes y además, los evaluadores del PQTm comenzaron a utilizarla como referencia.

Cabe también señalar que la Directriz de calidad del PQTm, alejada de los fundamentos de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 (que trataba de forma diferente a los APIs según si estaban descritos o no en una monografía de farmacopea) no aporta como se verá más adelante, muchos cambios a nivel de los requerimientos para APIs respecto de las guías ICH y europeas que ya existían en 2010. La Directriz de calidad del PQTm más bien recopila en un solo documento muchos de los requerimientos internacionales (de las guías ICH y europeas) para cada sección del CTD, que normalmente están definidos en guías separadas, e incluye aclaraciones que facilitan el proceso de remitir un dossier al PQTm, con relativamente pocos requerimientos propios. Se señalarán más adelante los requerimientos específicos del PQTm, que no sean comunes a las guías ICH y EMA.

En la práctica, y como veremos a continuación, las principales directrices rigurosas que existían en los años 2006-2013 (años en que los solicitantes remitieron los APIMFs al PQTm para su evaluación) y en los años 2007-2013 (años en los que se remitieron las primeras cartas de deficiencias recogidas en los APIMFs) fueron guías ICH, de la EMA o bien de la OMS. De hecho, tal y como se mostrará más adelante en este apartado, la mayor parte de estas guías son anteriores al año 2007, por lo que en principio estaban ya disponibles para los titulares de los APIMFs cuando se inició el procedimiento del APIMF.

Recordemos que las directrices, ya sean las de la OMS, ICH o EMA no son de obligado cumplimiento puesto que se trata, en principio, de recomendaciones técnicas para los solicitantes. Sin embargo en la práctica y a priori, los evaluadores de las agencias reguladoras las utilizan como “normas”, si bien a posteriori siempre pueden justificarse y aceptarse aproximaciones diferentes a las de las guías, para casos individuales.

A continuación detallaremos uno por uno los requerimientos del PQTm para las secciones y subsecciones de la parte 3.2.S del CTD, en las cuales fueron recogidas las deficiencias de los APIMFs del estudio, de acuerdo con las guías rigurosas internacionales empleadas por el PQTm en los años 2007-2013. Incluiremos también las diferencias respecto de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 antes mencionada, con el fin de facilitar la información completa a nivel de requerimientos de la que disponían los titulares de los APIMFs para su compilación.

Para facilitar la lectura, se indica para cada sección o subsección del CTD una tabla con las directrices relevantes que incluye:

- La denominación abreviada de la directriz en el texto para facilitar la lectura.
- El nombre completo con la referencia a pie de página de cada directriz.
- El origen de la directriz (es decir, la organización por la que fue elaborada).
- El año en el que la directriz fue publicada para su implementación por primera vez*.

⁵⁹ apps.who.int/prequal, Programa de Precalificación [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://apps.who.int/prequal/default.htm> (fecha de acceso)

*Hay que tener en cuenta, que en cada una de las tablas, el nombre de la directriz y su referencia a pie de página se corresponden en cambio con la de la versión más actual y vigente, ya que algunas guías han sido revisadas desde su primera publicación y su referencia ha podido variar.

4.1.1.1. Directrices aplicables a la sección de información general (3.2.S.1) incluyendo nomenclatura, estructura y propiedades generales

En la Tabla 4-3 se recogen las directrices aplicables a la sección:

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ⁶⁰ .	ICH	2000
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ⁶¹ .	EMA	2003
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ⁶² .	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ⁶³ .	OMS	2010

Tabla 4-3: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.1

⁶⁰ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

⁶¹ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

⁶² Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

⁶³ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

La organización de la información que los solicitantes deben aportar en esta sección se ilustra en la Directriz ICH M4Q. Esta directriz explica el formato de las secciones del Módulo 3 del CTD, incluyendo la sección del principio activo 3.2.S. La guía aporta ejemplos para cada subsección e indica que la información que incluye es solamente ilustrativa, ya que las secciones deben incluir la información pertinente descrita en las diferentes directrices ICH, a las que hace referencia.

De acuerdo con la Directriz ICH M4Q, en la sección 3.2.S.1 debe aportarse información respecto de la nomenclatura del API en la subsección de nomenclatura 3.2.S.1.1 (incluyendo la Denominación Común Internacional, el nombre químico y otros códigos).

También, de acuerdo con la Directriz ICH M4Q, debe aportarse información sobre la estructura del API en la subsección 3.2.S.1.2 (incluyendo la fórmula estructural y la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa). Además, la Directriz de calidad del PQTm añade que para APIs que se presenten en forma de sal, debe también indicarse la masa molecular de la base o del ácido libres.

Por último, debe incluirse en la subsección 3.2.S.1.3 información sobre las propiedades físico-químicas y otras propiedades del API. La subsección 3.2.S.1.3 es sin duda la más crítica desde el punto de vista de la evaluación de la sección 3.2.S.1, puesto que dichas propiedades, tal y como indica la Directriz de calidad del PQTm, son las que van a permitir desarrollar las especificaciones del API. Además, esta información se encontrará en la parte abierta del APIMF de tal forma que serán críticas para que el fabricante del producto terminado pueda desarrollar su formulación. Dentro de las propiedades físico-químicas del API debe aportarse información sobre la descripción física, solubilidad en disolventes comunes y en disoluciones a distintos pHs, polimorfismo, pH y pKa, higroscopicidad, coeficiente de partición, etc.

Las propiedades físico-químicas que se considerarán más críticas para el API a la hora de la evaluación de un APIMF son la distribución del tamaño de partícula, la solubilidad y el polimorfismo:

- Respecto del tamaño de partícula y para APIs no micronizados, dado que la evaluación de los APIMFs es centralizada y que pueden servir para distintos productos terminados y formulaciones, esta información no puede evaluarse como tal puesto que no puede examinarse el impacto del tamaño de partícula en el medicamento y en su biodisponibilidad.
- En cuanto a la solubilidad, se requieren de acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm, datos en disolventes comunes y sobre todo datos de solubilidad en tampones con el rango fisiológico de pHs (1.2-6.8) para que en la parte abierta del APIMF figuren de esta manera datos que permitan establecer si el API es altamente soluble. De esta forma se podrá determinar a qué clase del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) pertenece el API en cuestión.
- En cuanto al polimorfismo, en la subsección 3.2.S.1.3 el requerimiento es que se declare la forma polimórfica, aunque los detalles sobre los estudios realizados se incluyen en la subsección 3.2.S.3.1 del APIMF (tal y como se explicará en esa subsección más adelante). Los APIs pueden existir en distintas formas cristalinas, o pueden presentarse en forma de pseudo-polimorfos (solvatos o hidratos) o formas amorfas. Es importante que los fabricantes declaren y controlen la forma cristalina de los APIs que producen, tal y como se destaca en las distintas directrices de calidad de APIs, porque distintos polimorfos pueden tener distintas propiedades físicas y esto

puede repercutir en la disolución de las futuras formulaciones y por tanto en la biodisponibilidad de los medicamentos.

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 establecía en el apartado 2.1 y 2.2 (Nomenclatura y Propiedades del API, respectivamente) requerimientos similares a los anteriormente mencionados, aunque de una manera menos detallada.

4.1.1.2. Directrices aplicables a la subsección de fabricante(s) (3.2.S.2.1)

En la Tabla 4-4 se recogen las directrices aplicables a la subsección:

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ⁶⁴ .	ICH	2000
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ⁶⁵ .	EMA	2003
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ⁶⁶ .	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ⁶⁷ .	OMS	2010

Tabla 4-4: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.2.1

⁶⁴ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

⁶⁵ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

⁶⁶ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

⁶⁷ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

De acuerdo con la Directriz ICH M4Q, en esta subsección han de aportarse los datos (nombre y dirección) y responsabilidad de cada una de las entidades (incluidas aquellas contratadas por el fabricante) implicadas en la fabricación y control del API. Las operaciones de fabricación también incluyen el acondicionamiento, etiquetado y almacenamiento del API.

En el PQTm, existe además un requerimiento específico adicional en esta subsección (recogido en la Directriz de calidad del PQTm) que exige que se detallen los bloques y unidades específicos dentro de los lugares de fabricación, en los que se va a producir el API descrito en el APIMF.

Además, de acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm, debe incluirse en esta subsección una autorización de fabricación válida para la entidad responsable de la producción del API. Si se dispone, debe también incluirse un certificado de cumplimiento con las GMPs válido para el lugar de fabricación.

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 solamente establecía en el apartado 2.3 (Lugar(es) de fabricación) la necesidad de incluir en el dossier la dirección de los lugares de fabricación del API así como la autorización de la planta de fabricación y el certificado de cumplimiento con las GMPs.

4.1.1.3. Directrices aplicables a la sección de descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso (3.2.S.2.2)

En la Tabla 4-5 se recogen las directrices aplicables a la subsección.

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ⁶⁸ .	ICH	2000
Directriz ICH Q7A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7A ⁶⁹ .	ICH	2000
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ⁷⁰ .	EMA	2003
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ⁷¹ .	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ⁷² .	OMS	2010
Directriz sobre GMPs de APIs de la OMS	WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients ⁷³ .	OMS	2010

Tabla 4-5: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.2.2

⁶⁸ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1.pdf (Marzo de 2016)

⁶⁹ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Noviembre de 2000. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

⁷⁰ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

⁷¹ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

⁷² Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

⁷³ Organización Mundial de la Salud. WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients. Ginebra: OMS; 2010. WHO Technical Report Series: 957, Anexo 2. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_Annex2_GMP-API.pdf (Marzo de 2016)

a) Descripción del proceso:

De acuerdo con la Directriz ICH M4Q, esta subsección incluye la descripción del proceso de fabricación al que se compromete el fabricante para la producción de su API en el futuro, incluyendo los controles en proceso. La guía indica que debe aportarse en esta subsección la siguiente información:

- Diagrama de flujo del proceso sintético que incluya fórmulas moleculares, pesos, rango de rendimientos, las estructuras químicas (reflejando la estereoquímica) de los materiales de partida, intermedios, reactivos y el API final, así como condiciones operativas y disolventes.
- Descripción detallada del proceso de fabricación incluyendo las cantidades de todas las materias primas, disolventes, catalizadores y reactivos necesarios para fabricar un lote comercial o de producción del API, cuyo tamaño debe estar definido en el dossier. En la descripción deben identificarse las etapas críticas, los controles en proceso, los equipos así como las condiciones operativas tales como temperatura, presión, pH, etc.

b) Procesos alternativos:

La Directriz ICH M4Q también indica que en el caso de que existan procesos de fabricación alternativos para el API, éstos deben ser explicados con el mismo nivel de detalle que el proceso primario.

La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA indica además que aquellas etapas de fabricación alternativas o el uso de disolventes alternativos deben ser justificados de manera que pueda demostrarse que éstos no afectan al API final. En caso de que estos procesos/disolventes alternativos den lugar a diferencias en el perfil de impurezas del API, estas impurezas serán analizadas en el API por métodos validados y estarán en niveles toxicológicamente aceptables. Este último aspecto respecto de la obtención de distintos perfiles de impurezas mediante procesos alternativos también se recoge en la Directriz de calidad del PQTm.

c) Reprocesado:

De acuerdo con la Directriz ICH M4Q, debe identificarse y justificarse en el dossier cualquier etapa de reprocesado. El reprocesado está definido por la Directriz ICH Q7A como “*la reincorporación de un intermedio o sustancia activa incluyendo aquellos que no cumplan las exigencias o especificaciones, en el proceso y repitiendo una etapa de cristalización u otras etapas físicas o químicas pertinentes (p. ej.: destilación, filtración, cromatografía, molienda) que sean parte del proceso de fabricación existente. Continuar una etapa del proceso después de que un control en proceso indique que la etapa no se ha completado se considera parte del proceso habitual y no un reproceso*”⁷⁴.

⁷⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Parte II: Requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida. Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/reqBasicosSustActiv/13_parte-II.pdf (Marzo de 2016)

d) Retrabajo:

Este tipo de procesos no se menciona en las directrices para la compilación de dossiers de la Tabla 4-5 pero sí que se contempla en las directrices de GMPs. De acuerdo con la Directriz ICH Q7A, el retrabajo consiste en “*someter a un intermedio o una sustancia activa que no cumple las exigencias o especificaciones a una o más etapas de procesamiento diferentes a las del proceso de fabricación establecido, para obtener un intermedio o sustancia activa de calidad aceptable (p. ej. la recristalización con un disolvente distinto)*”⁷³. Es importante conocer estas prácticas porque normalmente conllevan el uso de reactivos y disolventes diferentes a los establecidos para el proceso normal de fabricación del API y esto puede dar lugar a un perfil de impurezas diferente y a unas especificaciones para el API por tanto también diferentes.

e) Recuperación de materiales:

La Directriz de calidad del PQTm dedica un apartado para el contenido de la subsección 3.2.S.2.2 a la recuperación de materiales y disolventes del proceso de fabricación. Estas prácticas de recuperación de reactivos, intermedios o sustancias activas a partir de aguas madre o de filtrados son aceptables de acuerdo con la Directriz ICH Q7A siempre y cuando existan procedimientos aprobados para estos procesos, y los materiales recuperados cumplan con las especificaciones adecuadas para el uso al que estén destinados. Las aguas madre son definidas por la Directriz ICH Q7A como “*el líquido residual que queda después de los procesos de cristalización o aislamiento, pudiendo contener materiales sin reaccionar, intermedios, restos de la sustancia activa y/o impurezas*”⁷³. La Directriz de calidad del PQTm indica que debe describirse detalladamente en la subsección 3.2.S.2.2 cualquier recuperación de materiales incluyéndose también la etapa en la que los que los materiales recuperados son reintroducidos de nuevo en el proceso. Además, debe controlarse que estas prácticas no produzcan un incremento de las impurezas a lo largo del tiempo. Respecto de las aguas madre y de los filtrados empleados para la recuperación de materiales, debe también declararse en la subsección 3.2.S.2.2 el tiempo de espera máximo (para el reprocesado) y el número de veces que esos medios pueden ser reciclados. Estos datos deberán ser avalados por estudios que demuestren que los niveles de impurezas estén controlados y no incrementen por las prácticas de recuperación.

Los disolventes también pueden ser recuperados y reutilizados en el mismo proceso o en procesos diferentes, siempre que los métodos de recuperación incluyan controles que aseguren que cumplen los niveles de calidad pertinentes antes de reutilizarse o de mezclarse con otros materiales aprobados. En este sentido la Directriz de calidad del PQTm advierte de la necesidad de que se identifiquen claramente todos los disolventes empleados en todas las etapas del proceso de fabricación, incluyendo las de purificación y/cristalización, y de que los disolventes que se empleen en estas últimas etapas deben ser de alta pureza. Por este motivo en la Directriz de calidad del PQTm no se recomienda el uso de disolventes recuperados en las últimas etapas de fabricación del API.

f) Punto de partida del proceso de fabricación del API y aplicación de las GMPs:

La Directriz de calidad del PQTm también añade requerimientos adicionales para esta subsección 3.2.S.2.2, relativos al punto de partida del proceso de fabricación del API, en línea con la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA, que indica para la subsección 3.2.S.2.3 que el uso de los materiales de partida marca en el dossier el principio de la descripción detallada del proceso de fabricación.

Por una parte la Directriz de calidad del PQTm recuerda que la introducción del material de partida del API es el punto de inicio del proceso de fabricación en el que se empiezan a aplicar las GMPs. Para esto hace referencia a las dos guías de normas de correcta fabricación para sustancias activas, la Directriz ICH Q7A y la Directriz sobre GMPs de APIs de la OMS (la guía de GMPs para APIs de la OMS, es prácticamente una traducción de la Directriz ICH Q7A y no incluye requerimientos adicionales, solamente se diferencia en el glosario).

Los materiales de partida son definidos por la Directriz ICH Q7A como “*una materia prima, intermedio o sustancia activa que se emplea en la producción de una sustancia activa y que se incorpora como fragmento estructural importante en la estructura de la sustancia activa. Puede tratarse de un producto comercial, un material adquirido de uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo comercial, o producido por la misma compañía. Normalmente los materiales de partida de una sustancia activa son de unas propiedades químicas y estructurales definidas*”⁷⁵. Además, la Directriz ICH Q7A indica que el fabricante debe justificar las razones de la elección del punto en el cual se inicia la fabricación de la sustancia activa y que para APIs originados por procesos de síntesis, es el paso en el cual los materiales de partida de la sustancia activa entran en el proceso. De acuerdo con la directriz ICHQ7A, desde la introducción del material de partida en adelante deben aplicarse los principios de las GMPs en la fabricación de los APIs. Por eso en la Directriz de calidad del PQTm se recuerda la conveniencia de que el material de partida definido por el fabricante, que será el punto de partida de aplicación de las GMPs en el lugar de fabricación, sea adecuado en términos de complejidad de la molécula y de su proximidad en cuanto a las etapas que lo separan del API final y lo críticas que estas etapas sean. Esta información, sobre el inicio de la fabricación del API en cuanto a la aplicación de GMPs y la complejidad del material de partida, debe además evaluarse junto con la información sobre la calidad del material de partida que se aporta en la subsección 3.2.S.2.3 y la detallaremos más adelante.

La Directriz de calidad del PQTm también recoge algunas situaciones excepcionales en las que se admite que la síntesis del API descrita en el dossier contenga un solo paso o etapa de síntesis. Estas situaciones se pueden aceptar en principio para aquellos casos en los que el API se sintetiza a partir de un material de partida cuya calidad está avalada por un CEP o por otro APIMF (por ser el material de partida un API también), o bien cuando se trata de un API con estructura muy simple (tal y como etambutol o etionamida, ambos principios activos para tratar la tuberculosis).

Además, la Directriz de calidad del PQTm introduce también el concepto de “material de partida para la síntesis”, para los casos en los que el material de partida definido por el fabricante es una molécula compleja. Este concepto será detallada también más adelante junto a los requerimientos de la subsección 3.2.S.2.3.

g) Lugares de fabricación:

La Directriz de calidad del PQTm también indica que cuando se proponen varios lugares de fabricación para el API, debe incluirse en la subsección 3.2.S.2.2 una comparativa de los procesos llevados a cabo en los lugares de fabricación resaltando cualquier diferencia.

⁷⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Parte II: Requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida. Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/reqBasicosSustActiv/13_parte-II.pdf (Marzo de 2016)

h) Escala de fabricación:

Por último, la Directriz de calidad del PQTm indica que es aceptable incluir en el dossier datos del proceso de fabricación a escala piloto, siempre y cuando los procesos sean representativos de la escala industrial y que se informe a la OMS inmediatamente del escalado de lote.

i) Requisitos de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005:

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su apartado 2.4 (Ruta(s) de síntesis) requerimientos muchos menos detallados que los arriba mencionados para las directrices rigurosas. Además, establecía que para aquellos APIs descritos en una monografía de alguna farmacopeas reconocida, solamente era necesario aportar un resumen de la ruta de síntesis en forma de diagrama de flujo simplificado, junto con una descripción cualitativa del procesos de síntesis y el nombre de los disolventes, reactivos y catalizadores, poniendo un énfasis especial en las etapas finales de purificación. En cambio, para APIs no descritos en ninguna de las farmacopeas oficiales se requería información completa del proceso de fabricación del API similar a la requerida en las guías rigurosas previamente mencionadas. En esta guía también se requería una declaración sobre el impacto potencial ambiental de la producción del API.

4.1.1.4. Directrices aplicables a la sección de control de materiales (3.2.S.2.3)

En la Tabla 4-6 se recogen las directrices aplicables a la subsección:

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ⁷⁶ .	ICH	2000
Directriz ICH Q7A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7A ⁷⁷ .	ICH	2000
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ⁷⁸ .	EMA	2003

⁷⁶ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

⁷⁷ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Noviembre de 2000. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

⁷⁸ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ⁷⁹ .	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ⁸⁰ .	OMS	2010
Directriz sobre GMPs de APIs de la OMS	WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients ⁸¹ .	OMS	2010
Directriz ICH Q11	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) ⁸² .	ICH	2012

Tabla 4-6: *Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.2.3*

La Directriz ICH M4Q indica que en esta subsección debe aportarse en el dossier una lista de todos los materiales empleados en la fabricación de la sustancia activa incluyendo materias primas, materiales de partida, disolventes, reactivos, catalizadores, coadyudantes del proceso, etc., indicándose la etapa del proceso en la que se usa cada material. Además, debe incluirse “información respecto de la calidad y control de esos materiales”, es decir al menos sus especificaciones y descripción de los métodos analíticos así como información que avale que la calidad esperada de estos materiales es adecuada para su uso.

A pesar de que en la Directriz ICH M4Q no se hace ninguna referencia específica con respecto a la calidad de los materiales de partida, este asunto sí que se trata con detalle en las distintas guías europeas para APIs y en la Directriz de calidad del PQTm. De hecho en los APIMFs y en general en la parte 3.2.S. de los dossiers de medicamentos, la subsección 3.2.S.2.3 va a estar diferenciada en dos partes: por una parte debe justificarse la calidad del o de los materiales de partida definidos por el

⁷⁹ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

⁸⁰ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

⁸¹ Organización Mundial de la Salud. WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients. Ginebra: OMS; 2010. WHO Technical Report Series: 957, Anexo 2. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_Annex2_GMP-API.pdf (Marzo de 2016)

⁸² Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11. Mayo de 2012. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf (Marzo de 2016)

fabricante y por otra parte deben aportarse especificaciones para todos los demás materiales empleados en la síntesis del API.

a) Calidad del (o de los) material(es) de partida:

Tal y como se adelanta en los requerimientos del dossier para la subsección 3.2.S.2.2 y de acuerdo con la Directriz ICH Q7A y la Directriz sobre GMPs de APIs de la OMS, la introducción del material de partida del API se considera el punto de inicio del proceso de fabricación en el que se empiezan a aplicar las GMPs. Además, tal y como se ha mencionado, el material de partida definido por el fabricante debe ser adecuado en términos de complejidad de la molécula y de su proximidad en cuanto a las etapas que lo separan del API final y lo críticas que estas etapas sean, de acuerdo con la definición anteriormente citada incluida en la Directriz ICH Q7A.

La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA destina todo un apartado a la calidad del material de partida e indica que en el dossier, la descripción del proceso de fabricación del API debe ser detallada a partir de la entrada del material de partida en la síntesis. De acuerdo con esta guía, el solicitante debe proponer y justificar el material de partida, por ejemplo porque constituya un fragmento estructural significativo de la estructura del API, si bien se establecen excepciones en las que se pueden aceptar como materiales de partida sustancias muy cercanas en estructura al API final (por ejemplo distanciadas del API final en un solo paso de síntesis química) para las que se disponga de un CEP o que hayan sido previamente autorizadas en medicamentos comercializados.

También, de acuerdo con la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA, se debe indicar en la subsección 3.2.S.2.3 el nombre y dirección de los fabricantes de los materiales de partida.

Además, el material de partida debe estar caracterizado y se puede aportar, de acuerdo con la mencionada guía europea, un diagrama de flujo de las etapas de síntesis anteriores a la introducción del material de partida para evaluar la idoneidad de las especificaciones del mismo.

Las especificaciones completas del material de partida también deben aportarse en el dossier y debe conocerse su perfil de impurezas. A este respecto, la guía europea resalta que en esta subsección 3.2.S.2.3 debe incluirse una discusión respecto de la posibilidad de que las impurezas presentes en el material de partida puedan ser arrastradas al API final como tal, o en forma de derivados. También indica que, cuando sea relevante, las impurezas deberán ser adecuadamente controladas en el material de partida con criterios de aceptación adecuados y mediante métodos validados, y que los criterios de aceptación deben establecerse sobre la base de la posibilidad de que la impureza sea arrastrada al producto final o sea eliminada por el proceso de síntesis. Por último respecto de las impurezas del material de partida, la guía europea indica que el control de materiales de partida debe incluir métodos que permitan detectar impurezas isoméricas o impurezas reactivas que puedan ser arrastradas al producto final.

Además, la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA indica que se deben aportar datos de seguridad viral o del riesgo de transmisión de Encefalopatía Espongiforme Transmisible (TSE) en aquellos materiales de partida de origen animal. En el caso de los materiales de partida de origen vegetal, debe además incluirse como parte de la caracterización un perfil de posibles contaminantes de acuerdo con esta guía.

La Directriz de calidad del PQTm aporta requerimientos adicionales respecto de las especificaciones propuestas para el material de partida. Éstas deben contener como mínimo controles para la identidad,

valoración, impurezas y otros atributos críticos del material de partida. Además, esta guía establece la obligatoriedad de que en los dossiers para el PQTm se aporte en esta subsección una descripción breve del proceso de fabricación de cada material de partida para cada fabricante, incluyendo los reactivos, catalizadores y disolventes empleados. También señala que en caso de que un mismo material de partida sea proporcionado por más de un fabricante, el fabricante del API debe establecer unas especificaciones comunes únicas para el material de partida independientemente de la fuente del mismo y que cualquier cambio futuro en el fabricante del material de partida, en las especificaciones o en la forma de obtención debe ser notificado.

Tal y como se ha comentado en el apartado correspondiente a la subsección 3.2.S.2.2 de esta memoria, la Directriz de calidad del PQTm utiliza el concepto de “material de partida para la síntesis” previamente establecido por Health Canada (la Agencia Canadiense de salud responsable de la regulación de medicamentos)⁸³. Mientras que la introducción del material de partida propiamente dicho (es decir, tal y como se define en la Directriz ICH Q7A) en el proceso de síntesis del API marca el inicio de la aplicación de las normas GMP en el lugar de fabricación y también el inicio en el dossier o DMF de una descripción detallada del proceso de fabricación, el “material de partida para la síntesis” es un concepto que se aplica en algunos casos en los que el material de partida propuesto en el dossier es una molécula compleja (cercana en cuanto al número de etapas de síntesis del API final). En estos casos que, deben ser adecuadamente justificados, el “material de partida para la síntesis” define el punto a partir del cual debe describirse de manera detallada el proceso de fabricación en el dossier o DMF, para permitir una adecuada evaluación de la calidad y seguridad del API, pero se trata de un concepto diferente del material de partida definido en la Directriz ICH Q7A ya que “material de partida para la síntesis” no marca el inicio de la aplicación de las GMPs en el lugar de fabricación. La Directriz de calidad del PQTm establece entonces a este respecto una serie de requerimientos para el “material de partida para la síntesis” y los datos que deben ser incluidos en el dossier. Indica que el “material de partida para la síntesis” puede ser un precursor sintético que esté separado por una o más etapas de síntesis del intermedio final del API que se considere clave (no pudiendo ser este intermedio del API un derivado del API tal como un ácido, base, sal, éster o racemato). Además, el “material de partida para la síntesis”: (i) debe estar adecuadamente caracterizado y debe ser una sustancia aislada y purificada; (ii) debe tener especificaciones bien definidas que incluyan ensayos específicos de identificación, así como ensayos y límites para la valoración de la sustancia y para las impurezas (especificadas, no especificadas y totales); (iii) por último, el “material de partida para la síntesis” debe ser incorporado como un fragmento estructural significativo en la estructura del API. Finalmente, la Directriz de calidad del PQTm establece respecto del “material de partida para la síntesis” que debe aportarse en el dossier un certificado de análisis para el mismo y que debe discutirse la posibilidad de que se arrastren impurezas de este material al API final.

La Directriz de calidad del PQTm también establece que cuando los precursores de los APIs son obtenidos por fermentación o son de origen animal o vegetal, éstos pueden considerarse materiales de partida aunque sean complejos.

⁸³ Agencia de Salud Canadiense. Therapeutic Products Directorate. Pharmaceutical Sciences-Questions and Answers. Mayo de 2007; p 1-2. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/ps_qa_sp_qr-eng.pdf (Marzo de 2016)

b) Nuevos requisitos para la selección de los materiales de partida de la Directriz ICH Q11:

La directriz ICH Q11, publicada en mayo de 2012, hace recomendaciones sobre la información que debe incluirse en el CTD respecto del desarrollo y fabricación de los APIs, incluyendo las etapas diseñadas para reducir las impurezas, en el nuevo marco regulatorio creado por las directrices ICH Q8, Q9 y Q10 sobre enfoques de desarrollo mejorados como Process Analytical Technology y Calidad por Diseño^{84,85,86}. La Directriz ICH Q11 se dirige por tanto a APIs que han sido desarrollados siguiendo un enfoque “mejorado” respecto del enfoque “tradicional”.

El enfoque tradicional de desarrollo de un API lo define la directriz como aquel proceso del API donde los parámetros del proceso están definidos con puntos de ajuste y condiciones operativas, y la estrategia de control de la sustancia activa se basa en la reproducibilidad del proceso y en el control respecto de criterios de aceptación establecidos. En este tipo de enfoque tradicional las especificaciones de los materiales y los rangos para los parámetros del proceso se basan en los datos de lotes.

En cambio, el enfoque mejorado en el desarrollo de APIs al que se dirige la Directriz ICH Q11 se refiere a ligar evaluación del riesgo con el conocimiento científico para identificar y comprender cómo los parámetros del proceso y las condiciones operativas pueden impactar en los atributos críticos de calidad (CQA) del API. Los CQA se definen en la Directriz ICH Q8 antes mencionada como “una propiedad física, química, biológica o microbiológica que deba estar dentro de un límite, rango o distribución apropiados para que se asegure la calidad deseada del producto”. En el enfoque mejorado se estudia por tanto cuál es la relación entre los atributos de los materiales que se emplean en el proceso o los rangos para los parámetros del proceso con los CQAs, para de esta forma desarrollar una estrategia de control apropiada.

Puesto que en ninguno de los APIMFs de este estudio se emplearon enfoques de desarrollo mejorado del API en los términos de la Directriz ICH Q11, no se van a detallar los requerimientos de esta directriz respecto al contenido de las diferentes secciones del CTD, puesto que no aplican al tipo de APIMFs que se recibieron en el PQTm. Sin embargo sí que es importante señalar que esta directriz contiene un apartado relativo a la selección y justificación de los materiales de partida, que se resumirá a continuación, porque estos criterios pueden emplearse tanto para el enfoque tradicional como para el enfoque mejorado de desarrollo de APIs y han supuesto una aclaración respecto de lo indicado para los materiales de partida en la definición incluida en la Directriz ICH Q7A.

⁸⁴ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8(R2). Agosto de 2009. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

⁸⁵ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Quality Risk Management Q9. Noviembre de 2005. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

⁸⁶ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Pharmaceutical Quality System Q10. Junio de 2008. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

En este sentido, la Directriz ICH Q11 establece nuevos criterios de selección y de justificación de los materiales de partida, que van a ser diferentes según si los APIs son sintéticos o semi-sintéticos.

En el caso de los APIs sintéticos, la guía establece una serie de principios que los fabricantes de APIs pueden tener en cuenta para establecer cuál debe ser el inicio en el dossier de su proceso de fabricación (es decir, cómo seleccionar unos materiales de partida adecuados). Estos principios o factores, que no deben aplicarse de manera aislada si no en conjunto, se resumen a continuación y son en definitiva criterios para seleccionar adecuadamente los materiales de partida:

- La guía indica que, para seleccionar un material de partida adecuado, los solicitantes deben tener en cuenta la proximidad del mismo respecto al API final en cuanto al número de etapas de síntesis. Se parte del principio de que, en general, cuanto más etapas existan en el proceso de fabricación del API, menor será el impacto que tendrán los atributos de los materiales y las condiciones operativas en la calidad del API en relación con su contenido final de impurezas. En este sentido, aquellas impurezas que se introduzcan o se creen en etapas tempranas del proceso de fabricación podrán ser eliminadas más fácilmente por los procesos de purificación y no ser arrastradas al API final. Mientras que aquellas impurezas que se generen en etapas más tardías del proceso tendrán menos oportunidades de ser eliminadas.
- La estrategia de control de las impurezas será otro criterio para la selección del material de partida. El dossier deberá incluir con suficiente detalle una descripción de los controles realizados durante el proceso de fabricación y en el API final, de tal forma que las autoridades reguladoras puedan entender cómo se forman las impurezas y cómo son arrastradas.
- Las etapas de la fabricación del API que tengan un impacto en el perfil de impurezas deberán estar incluidas en la subsección 3.2.S.2.2.
- La introducción de los materiales de partida en cualquiera de las ramificaciones del proceso marca la aplicación de las GMPs en esa ramificación.
- En cuanto a la estructura de los materiales de partida, éstos deben ser incorporados como un “fragmento estructural significativo” del API. Además, la directriz señala que las sustancias químicas comunes empleadas para crear sales, ésteres u otros derivados simples del API deben considerarse reactivos (y no materiales de partida).
- Por último, los materiales de partida deben ser sustancias aisladas caracterizadas y con propiedades químicas definidas.

En el caso de los APIs semi-sintéticos (originados a partir de una fermentación o bien tras una extracción vegetal), la Directriz ICH Q11 indica que si se puede demostrar que uno de los intermedios aislados del proceso cumple con los principios indicados para la selección de los materiales de partida en los APIs sintéticos anteriormente mencionados, éste puede ser considerado como un material de partida.

La Directriz ICH Q11 también indica que los fabricantes deben justificar en el dossier la elección del o de los materiales de partida propuestos, de acuerdo con los principios anteriormente mencionados.

Esta justificación debe incluir información en relación con la especificación y procedimientos analíticos aplicados al material de partida, y con cómo se controlan las impurezas del material de partida y cuál es el destino de éstas en las etapas siguientes de fabricación.

Por último, la guía también señala que por lo general, cuando el material de partida sea una sustancia química “comercial”, no se requerirá dicha justificación e indica que este tipo de sustancias son aquellas que se venden en el mercado no farmacéutico para un uso diferente al de los materiales de partida (si bien la guía aclara que no se puede incluir en esta categoría de sustancias a aquellos compuestos sintetizados a medida por la industria química por encargo de los fabricantes de los APIs).

c) Calidad de los demás materiales:

En cuanto a los demás materiales empleados en el proceso de fabricación del API, incluidos los materiales recuperados, deben aportarse especificaciones en la subsección 3.2.S.2.3 de acuerdo con la Directriz ICH M4Q. La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA indica además que las especificaciones de los disolventes empleados en las últimas etapas de fabricación deben ser más estrictas ya que esos disolventes requieren un mayor control.

d) Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su apartado 2.4 (Ruta(s) de síntesis) muy pocos requerimientos respecto de la calidad de los materiales. Se indicaba que se debían aportar especificaciones para los materiales de partida, reactivos, disolventes y catalizadores, y que éstos debían ser apropiados para su uso (incluyendo la ausencia de agentes adventicios). Sin embargo no quedaba claro si esto aplicaba también a los materiales empleados en las síntesis para APIs descritos en monografías de farmacopeas reconocidas. Para los APIs no descritos en ninguna farmacopea, se indicaba que si la ruta de síntesis del API consistía en pocas etapas de fabricación, por ejemplo de una a tres etapas, había que aportar en el dossier los detalles completos respecto de la fabricación del material de partida o del intermedio de fabricación o en su defecto, al menos aportar especificaciones completas para ellos, en cuanto a su perfil de impurezas y su contenido en disolventes residuales y catalizadores. También para los APIs no descritos en ninguna farmacopea oficial se indicaba que si los materiales de partida eran de origen vegetal, éstos debían ser completamente caracterizados incluyéndose el perfil de contaminantes.

4.1.1.5. Directrices aplicables a la sección de control de las etapas críticas y los productos intermedios (3.2.S.2.4)

En la Tabla 4-7 se recogen las directrices aplicables a la subsección:

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q6A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ⁸⁷ .	ICH	1999
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ⁸⁸ .	ICH	2000
Directriz ICH Q7A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7A ⁸⁹ .	ICH	2000
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ⁹⁰ .	EMA	2003
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ⁹¹ .	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ⁹² .	OMS	2010

Tabla 4-7: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.2.4

⁸⁷ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)

⁸⁸ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

⁸⁹ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Noviembre de 2000. Disponible en:

⁹⁰ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

⁹¹ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

⁹² Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

La subsección 3.2.S.2.4 debe contener de acuerdo con la Directriz ICH M4Q información sobre las etapas críticas (incluyendo los ensayos y criterios de aceptación que se realizan en estas etapas para garantizar que el proceso está debidamente controlado) y sobre los intermedios (en cuanto a los controles realizados en los intermedios aislados).

a) Control de las etapas críticas:

La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA define a las etapas críticas como “*aquellas en las que las condiciones del proceso, los requerimientos de los ensayos u otros parámetros relevantes, deban ser controlados en unos límites predeterminados para asegurarse de que la sustancia activa cumple con las especificaciones*”. Por tanto, para todas las etapas críticas que el fabricante determine en su proceso, es necesario aportar una descripción de los ensayos y criterios de aceptación junto con una justificación de los mismos basada en datos experimentales.

La Directriz de calidad del PQTm da ejemplos sobre lo que se considera una etapa crítica que debe ser identificada en el proceso de fabricación del API en el dossier. Puede tratarse de etapas en las que se introduzcan o eliminen impurezas; etapas que incluyan un elemento estructural significativo en la molécula del API como, por ejemplo, un centro quiral o que den lugar a una transformación química; o bien etapas que puedan tener un impacto en las propiedades del estado sólido del API o en su homogeneidad (que puedan afectar a la biodisponibilidad de formas sólidas orales).

Por último, la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA también recoge como etapas críticas en la preparación de un API: la mezcla de varios componentes; etapas en las que hay cambios o separaciones de fases; etapas en las que el control de la temperatura y el pH sean críticos; o la etapa de purificación final del API.

b) Control de los intermedios:

La Directriz ICH Q7A define a un intermedio de fabricación como a un “*material preparado en las etapas del proceso de una sustancia activa que sufre cambios moleculares o purificaciones antes de convertirse en la sustancia activa*”. En esta definición también se indica que los intermedios pueden ser aislados o no, y que solamente se consideran intermedios aquellos que se producen después del punto que la compañía ha definido como el punto inicial de la producción de la sustancia activa (que es el punto a partir del cual aplican las normas GMPs).

Los intermedios aislados en el proceso deben identificarse en la subsección 3.2.S.2.4 y deben aportarse sus especificaciones así como la descripción de los métodos analíticos empleados para su control. La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA además indica que para aquellos intermedios que sean clave en cuanto a su influencia sobre la calidad del API final, los métodos analíticos deberán ser validados si no están descritos en ninguna farmacopea. La Directriz de calidad del PQTm también indica, respecto de las especificaciones de los intermedios aislados, que éstas deben incluir como mínimo y cuando sea necesario, ensayos y criterios de aceptación para la identidad, pureza y valoración.

c) Controles en proceso:

Por último, en la práctica esta subsección también incluye en los dossiers un resumen de todos los controles que se realizan como parte del proceso de fabricación (controles en proceso) y la

descripción de los métodos analíticos empleados. Los controles en proceso son aquellos definidos por la Directriz ICH Q6A de especificaciones como “*aquellos ensayos que sean efectuados durante la fabricación del API en lugar de formar parte de la batería formal de ensayos que se realizan antes de la liberación del producto*”. De hecho la Directriz ICH Q6A también indica que no es necesaria la repetición de algunos ensayos en el producto final, si éstos se realizan como parte de controles en proceso cuando el criterio de aceptación es más ajustado o idéntico al que se espera en el producto final y si se demuestra (o valida) que no existen cambios en el resultado del control en proceso hasta el producto final.

La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA también indica que deben existir controles en proceso adecuados para controlar la formación o eliminación de impurezas durante el proceso, y que sus rangos deben estar justificados y documentados.

d) Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su apartado 2.4 (Ruta(s) de síntesis) muy pocos requerimientos respecto los intermedios de fabricación. Solamente se indicaba que debían aportarse especificaciones de los intermedios aislados (aunque no estaba claro si esto aplicaba a todos los APIs o solamente a aquellos no descritos en monografías de farmacopeas oficiales). Para estos APIs no descritos en las monografías de farmacopea, sí que se indicaba que había que incluir información respecto de las etapas críticas y controles en proceso.

4.1.1.6. Directrices aplicables a la sección de elucidación de la estructura y otras características (3.2.S.3.1)

En la Tabla 4-8 se recogen las directrices aplicables a la subsección:

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q6A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ⁹³ .	ICH	1999
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ⁹⁴ .	ICH	2000
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ⁹⁵ .	EMA	2003

⁹³ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)

⁹⁴ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1.pdf (Marzo de 2016)

⁹⁵ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ⁹⁶ .	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ⁹⁷ .	OMS	2010

Tabla 4-8: *Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.3.1*

De acuerdo con la Directriz ICH M4Q, en la subsección 3.2.S.3.1 debe aportarse una confirmación de la estructura del API sobre la base de la ruta de síntesis específica y de análisis espectrales, que incluya información sobre la isomería, la estereoquímica y el polimorfismo del API. Estos datos deben luego, tal y como se indica en la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA, estar reflejados en los controles del API de tal manera que se asegure la uniformidad o consistencia entre todos los lotes del API.

La Directriz de calidad del PQTm establece cuáles son las pruebas de elucidación estructural generales que deben aportarse así como cuáles son las pruebas más específicas que permiten al solicitante confirmar la isomería y estereoquímica de la molécula, el polimorfismo y la distribución del tamaño de partícula. A continuación se resumen estos aspectos:

a) Elucidación estructural:

El solicitante debe incluir en esta subsección 3.2 S.3.1 las pruebas de elucidación estructural basadas en las técnicas de espectroscopía que confirmen la estructura del API. Si el API está descrito en una de las farmacopeas oficiales que reconoce el PQTm se considera suficiente aportar en el dossier una copia de espectros infrarrojo (IR) superpuestos del API producido por el fabricante y del estándar de referencia de la farmacopea oficial. En cambio, si el API no está descrito en una de las farmacopeas oficiales reconocidas por el PQTm, es necesario aportar los estudios de elucidación estructural incluyendo de forma general un análisis elemental, así como análisis espectrales que incluyan IR, ultravioleta (UV), resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (MS). También pueden incluirse resultados de difracción de rayos X por polvo (XRPD) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC) tal y como se detalla más adelante.

b) Isomería:

⁹⁶ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

⁹⁷ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

En relación con la isomería de la molécula, la Directriz de calidad del PQTm indica que para aquellos APIs quirales que presenten estereoisomería, debe especificarse su composición en cuanto a estereoisómeros específicos o sus mezclas. Además, el fabricante debe explicar en el dossier cuáles son los isómeros del API que se obtienen por el proceso de fabricación descrito y en qué etapas se introducen los centros quirales. También deben exponerse las posibles diferencias físico-químicas del estereoisómero o de la mezcla. Esta guía también indica que la especificación del API (que se incluirá en la subsección 3.2.S.4.1) debe reflejar estas propiedades, mediante controles para la identidad isomérica y su pureza, y que debe discutirse también en esta subsección la posibilidad de que se produzcan interconversiones de los isómeros en las mezclas o que enantiómeros que se presentaban como puros se racemicen. También se indica en esta directriz que para APIs no descritos en ninguna de las farmacopeas oficiales reconocidas que se presenten en forma de enantiómero puro, deben aportarse datos inequívocos que demuestren la configuración absoluta de los centros asimétricos, como la difracción de rayos X.

c) Polimorfismo:

La existencia de polimorfismo también debe discutirse en esta subsección 3.2.S.3.1 de acuerdo con las diferentes directrices, ya que muchos APIs pueden existir en diferentes formas físicas en el estado sólido. Los APIs cristalinos pueden presentar distintas conformaciones de sus moléculas, como polimorfos o solvatos (también denominados pseudo-polimorfos), con distintas propiedades físico-químicas que pueden afectar a su vez a las propiedades del producto terminado.

De acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm, los solicitantes deben demostrar en la subsección 3.2.S.3.1, que tienen un conocimiento adecuado respecto del polimorfo producido por su método de fabricación. Se acepta que esta información sea bibliográfica pero en el caso de que no existan datos publicados para un determinado API y si el API no es altamente soluble de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), el fabricante debe aportar estudios que determinen si el API puede existir en más de una forma cristalina (por ejemplo, mediante estudios de cristalización empleando distintos disolventes y condiciones).

La Directriz de calidad del PQTm también indica cuáles son los métodos para caracterizar las formas polimórficas del API que pueden ser métodos de difracción de rayos X, o bien otros métodos como XRPD, microscopía, análisis térmico o espectroscopía. Además, si existen varios polimorfos para un mismo API, el solicitante debe demostrar que su método de caracterización permite distinguir las distintas formas.

Si además las distintas formas polimórficas de un API pueden presentar propiedades físico-químicas diferentes que puedan afectar al producto terminado, puede que se requiera un control de la forma polimórfica como parte de las especificaciones del API (mediante un método específico para el polimorfo concreto) y también durante los estudios de estabilidad. En este sentido la Directriz de calidad del PQTm hace referencia al árbol de decisión #4 de la Directriz ICH Q6A que incluye recomendaciones sobre la necesidad de controlar la forma polimórfica en las especificaciones del API en función de si ésta presenta propiedades físico-químicas específicas que puedan afectar al producto terminado (por ejemplo su solubilidad, estabilidad o punto de fusión). Este aspecto se tratará también en el apartado 4.2.2.8.

d) Distribución del tamaño de partícula:

Por último, la Directriz de calidad del PQTm detalla los requerimientos para la distribución del tamaño de partícula del API, que puede ser crítica para APIs que no son altamente solubles de

acuerdo con el BCS. Sin embargo estas características deben siempre evaluarse con los datos del producto terminado y no se requiere su inclusión en los APIMFs, por lo que no desarrollaremos estos requerimientos.

e) *Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:*

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su apartado 2.2 (Propiedades del API) algunos requerimientos respecto de la caracterización del API pero solamente para aquellos no descritos en monografías de farmacopea.

4.1.1.7. Directrices aplicables a la sección de impurezas (3.2.S.3.2)

En la Tabla 4-9 se recogen las directrices aplicables a la subsección:

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q3A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Impurities in New Drug Substances Q3A(R2) ⁹⁸ .	ICH	1995
Directriz ICH Q3C	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5) ⁹⁹ .	ICH	1997
Directriz ICH Q6A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ¹⁰⁰ .	ICH	1999
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ¹⁰¹ .	ICH	2000
Directriz sobre metales de la EMA	Committee for medicinal products for human use. Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 ¹⁰² .	EMA	2002

⁹⁸ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities in New Drug Substances Q3A(R2). Octubre de 2006. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

⁹⁹ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5). Febrero de 2011. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf (Marzo de 2016)

¹⁰⁰ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)

¹⁰¹ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

¹⁰² Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. Febrero de 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ¹⁰³ .	EMA	2003
Anexo de la EMA a la Directriz ICH Q3C	Committee for medicinal products for human use. Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents. Annex I: specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances. CPMP/QWP/450/03 -Rev.1 ¹⁰⁴ .	EMA	2005
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ¹⁰⁵ .	OMS	2005
Directriz sobre impurezas genotóxicas de la EMA	Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities. EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 ¹⁰⁶ .	EMA	2006
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ¹⁰⁷ .	OMS	2010

Tabla 4-9: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.3.2

La Directriz ICH M4Q indica que en esta subsección debe incluirse la información respecto de las impurezas del API y hace una referencia cruzada a las distintas guías ICH sobre impurezas, que para los APIs de síntesis química son la Directriz ICH Q3A (sobre impurezas) y la Directriz ICH Q3C

¹⁰³ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

¹⁰⁴ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents. CPMP/QWP/450/03 -Rev.1. Febrero de 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002979.pdf (Marzo de 2016)

¹⁰⁵ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

¹⁰⁶ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the limits of genotoxic impurities. CPMP/SWP/5199/02. Junio de 2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf (Marzo de 2016)

¹⁰⁷ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

(sobre disolventes residuales). Las impurezas son aquellos componentes del API que no son la entidad química definida como el API.

La Directriz ICH Q3A está en principio dirigida a nuevas sustancias activas químicas de origen sintético, pero en la práctica se aplica también a sustancias activas “existentes” (es decir a aquellos APIs que han sido autorizados previamente en un producto terminado, tal y como se explica en el apartado 1.3.2 de esta tesis), incluso a las que están descritas en las farmacopeas. De hecho la EMA publicó en el año 2009 una recomendación sobre la evaluación de medicamentos que contienen sustancias activas nuevas o existentes, en la que se aclara que a pesar de que haya directrices como la ICH Q3A dirigidas a sustancias activas nuevas, la legislación farmacéutica europea realmente no distingue entre APIs nuevos o existentes y las directrices ICH aplican a ambos tipos de sustancias activas¹⁰⁸.

La Directriz ICH Q3A distingue entre varios tipos de impurezas en los APIs que deben ser controladas para que estén a niveles aceptables o “cualificados” en el API final. La cualificación de impurezas se define de acuerdo con esta directriz como el “*proceso de adquirir y evaluar datos que permitan establecer la seguridad biológica de una impureza individual o de un determinado perfil de impurezas a los niveles especificados*”. Estas impurezas pueden ser: impurezas orgánicas (que pueden ser subproductos o bien productos de degradación), impurezas inorgánicas y disolventes.

A continuación se exponen los requerimientos para los diferentes tipos de impurezas:

a) *Impurezas orgánicas potenciales:*

Las impurezas orgánicas pueden: (i) ser introducidas en el proceso de síntesis del API, (ii) creadas a lo largo de la fabricación del mismo, (iii) o bien pueden ser productos de degradación. De acuerdo con la Directriz ICH Q3A, las impurezas orgánicas pueden ser materiales de partida, subproductos, intermedios de la fabricación del API, productos de degradación, reactivos, ligandos, catalizadores y también impurezas presentes en las materias primas. La directriz señala que aquellos posibles contaminantes externos del proceso de fabricación no se suelen discutir en la subsección 3.2.S.3.2 del dossier y normalmente son controlados por las GMPs.

El fabricante debe por tanto aportar en la subsección 3.2.S.3.2 una discusión sobre todas aquellas impurezas orgánicas “potenciales” que puedan aparecer teniendo en cuenta las reacciones químicas y las condiciones del proceso de fabricación del API. Debe definirse el origen de todas las impurezas y también deben tenerse en cuenta aquellos productos de degradación observados en los estudios de estabilidad en condiciones forzadas. Los estudios de estabilidad en condiciones forzadas se describen en la sección 3.2.S.7 del dossier, pero en la subsección de impurezas debe aportarse una discusión con respecto a las posibles vías de degradación del API.

La Directriz ICH Q3A define como impureza “potencial” a aquella impureza que pueda en teoría surgir durante la fabricación o el almacenamiento del API y que finalmente pueda aparecer, o no, en la sustancia activa. En la práctica, y tal y como se aclara en la página web de la EMA, si existen estudios que demuestran que la impureza potencial nunca se ha encontrado experimentalmente en

¹⁰⁸ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Recommendation on the Assessment of the quality of medicinal products containing existing/ known active substances. EMA/CHMP/CVMP/QWP/450653/2006. Febrero de 2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155295.pdf (Marzo de 2016)

ninguna de las etapas del proceso del API, se considera que ésta es una impureza teórica y por lo tanto no debe incluirse su control en las especificaciones¹⁰⁹.

En la subsección 3.2.S.3.2 se espera que además de que se definan las impurezas potenciales, se aporte información sobre la estructura de las mismas en caso de que sea posible. Las impurezas “identificadas” son aquellas que el fabricante ha podido caracterizar estructuralmente, a diferencia de las impurezas “no identificadas”.

La Directriz ICH Q3A además indica que las impurezas potenciales deben estar adecuadamente listadas como parte de las especificaciones del API (con un límite adecuado), asunto del que hablaremos más adelante cuando abordemos el contenido de la subsección 3.2.S.4.1 (en el apartado 4.2.2.8). La guía también indica que los métodos analíticos deben estar adecuadamente validados para detectar y cuantificar estas impurezas, de lo cual hablaremos cuando abordemos el contenido de la subsección 3.2.S.4.3 (en el apartado 4.2.2.9).

La discusión sobre las impurezas debe además incluir los límites de detección y límites de cuantificación de los métodos analíticos así como copias de los cromatogramas más relevantes, de acuerdo con la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA. Esto permite determinar con certeza que las impurezas potenciales son detectadas por los métodos analíticos en límites al menos iguales al umbral de información de la Directriz ICH Q3A, del que se hablará a continuación.

b) Umbrales ICH de información, identificación y cualificación para las impurezas orgánicas:

La Directriz ICH Q3A define de manera general tres umbrales respecto de los niveles de las impurezas en los APIs, que requieren determinadas acciones y que permiten establecer los niveles de aceptación para las impurezas. Estos son los umbrales ICH de información, identificación y cualificación.

Dichos umbrales dependen de la dosis de API máxima diaria prevista (siendo más bajos en función de si la dosis máxima diaria del API es superior a 2g o no, de acuerdo con el apéndice 1 de la directriz) y se aplican de manera general a aquellas impurezas orgánicas que no se consideran inusualmente potentes o tóxicas. Respecto de la dosis máxima diaria del API que debe utilizarse para determinar los umbrales que rigen para una sustancia activa específica, la Directriz de calidad del PQTm además añade que debe ser aquella que suponga el peor caso (es decir que debe tenerse en cuenta la máxima dosis del API en absoluto, no solamente las dosis de mantenimiento).

Aquellas impurezas que estén presentes en el API por encima del umbral ICH de información, deben de ser tenidas en cuenta a la hora de cuantificar las impurezas totales (es decir, que deben ser contadas o informadas).

¹⁰⁹ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Quality of medicines questions and answers: Part 1. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000071.jsp&mid=WC0b01ac058002c2af#section11 (Marzo de 2016)

Aquellas impurezas que estén presentes en el API por encima del umbral ICH de identificación, deben ser identificadas estructuralmente. Sin embargo, en caso de que el fabricante no logre la caracterización estructural de una impureza, la Directriz ICH Q3A permite que la impureza permanezca como impureza “no identificada” si bien: (i) deberán incluirse en el dossier los estudios realizados, (ii) la impureza deberá ser cualificada o estar por debajo del umbral ICH de cualificación y (iii) la impureza deberá ser listada individualmente en las especificaciones del API.

c) Cualificación de impurezas:

Cualquier impureza cuyo nivel en el API sea superior al umbral de cualificación de la Directriz ICH Q3A debe ser “cualificada”. Existen varias maneras de cualificar toxicológicamente una impureza o lo que es lo mismo, de establecer su seguridad biológica.

- En el caso de las sustancias activas nuevas (por ejemplo aquellas incluidas en medicamentos innovadores) se consideran cualificados los niveles de impurezas que se encontraron en los lotes empleados para los ensayos clínicos y/o de seguridad.
- Sin embargo para APIs existentes (por ejemplo aquellos que se emplean en los medicamentos genéricos) lo normal es que no haya datos de ensayos clínicos o toxicológicos por lo que para cualificar niveles de impurezas es necesario realizar ensayos toxicológicos, salvo que la impureza sea un metabolito (en cuyo caso se considera cualificada) o que la impureza pueda ser cualificada “por uso”.
- En relación con la cualificación por uso, la Directriz de calidad del PQTm aclara que los límites de las impurezas en los APIs existentes pueden ser aceptados si se demuestra que dichas impurezas alcanzan o superan esos niveles en el correspondiente medicamento innovador (o incluso en un medicamento precalificado), que ya está en el mercado. Para demostrar esta cualificación por uso, es necesario que los solicitantes analicen su API y el medicamento innovador por un mismo método analítico que haya sido validado para ese uso y en muestras comparables (es decir con una edad similar), y que demuestren que la impureza se encuentra al nivel que ellos consideran cualificado en el medicamento que ya está en el mercado.

d) Uso de monografías de farmacopea para establecer los límites para las impurezas:

Tal y como se recuerda en la Directriz de calidad del PQTm, los límites para las impurezas descritos en las monografías de las farmacopeas oficiales, se consideran también seguros y cualificados.

Las monografías para los APIs suelen incluir un listado de sustancias relacionadas, denominado “lista de transparencia”, que comprende aquellas impurezas (se suele indicar su nomenclatura y a veces su estructura) que se han observado en el API fabricado por distintas rutas de síntesis por compañías farmacéuticas que participaron en la elaboración o revisión de la monografía. Dichas impurezas pueden ser detectadas por el o los métodos analíticos para sustancias relacionadas descritos en la monografía en cuestión.

Para algunas de esas sustancias relacionadas las monografías indican límites específicos que deben cumplir en el API (por ejemplo, la impureza A no puede estar en más de 0.2%). En ese caso, los límites para aquellas impurezas individuales conocidas indicadas en la monografía, se consideran cualificados para esas impurezas. Pero además, las monografías también incluyen límites generales

para “cualquier otra impureza” (también denominados como límites para “impurezas no especificadas”). Sin embargo los límites para “cualquier otra impureza” indicados en las monografías, solamente se refieren a aquellas otras sustancias relacionadas de la lista de transparencia (para las que la monografía no indica un límite individual específico) y no a otras impurezas desconocidas no citadas en la monografía, tal y como se explica en las monografías generales sobre impurezas de las farmacopeas.

De hecho, las monografías individuales para un API deben aplicarse siempre junto con las monografías generales de la farmacopea¹¹⁰. Estas monografías generales indican que el principio que debe siempre subyacer para establecer un límite para cualquier impureza desconocida que pueda aparecer en el API (es decir, para cualquier impureza no mencionada por su nombre, estructura o tiempo de retención relativo en una monografía) es el principio descrito en la Directriz ICH Q3A: cualquier impureza desconocida no identificada debe tener como mucho un límite basado en el umbral de identificación de la ICH (en función de la dosis diaria máxima del API) o de lo contrario debe ser identificada, al igual que para APIs que no están descritos en las monografías de farmacopea. Tal y como se ha mencionado, las monografías para APIs de las farmacopeas están basadas en datos del API obtenidos a partir de las rutas específicas de síntesis empleadas por los fabricantes que participaron en la elaboración (o revisión) de las monografías. De hecho, y tal y como se advierte en la Directriz de calidad del PQTm, aunque un determinado API esté descrito en una monografía de una farmacopea reconocida por el PQTm, no es suficiente con que el fabricante incluya en la discusión de impurezas de la subsección 3.2.S.3.2 las impurezas de la monografía. Debe también discutir sobre las impurezas potenciales procedentes del proceso de fabricación específico para ese API descrito en el dossier, es decir sobre las impurezas reales derivadas de sus procesos de síntesis, fabricación y degradación del API que pueden potencialmente estar presentes en sus APIs. Esta discusión debe incluir materiales de partida, subproductos, intermedios de fabricación, impurezas quirales y productos de degradación tal y como se ha indicado anteriormente, independientemente de que el API esté descrito en una monografía de farmacopea.

e) *Impurezas enantioméricas:*

Los fabricantes también deben incluir información respecto de las impurezas enantioméricas en la subsección 3.2.S.3.2.

La Directriz ICH Q3A define a las impurezas enantioméricas como “*compuestos con la misma fórmula molecular que la sustancia activa pero que difieren respecto de la molécula de la sustancia activa en el orden espacial de los átomos y presentan una imagen especular no superponible*”.

El tratamiento de estas impurezas desde el punto de vista del dossier de registro está fuera del alcance de la Directriz ICH Q3A pero la Directriz ICH Q6A indica que cuando un API se presenta predominantemente en forma de un enantiómero, el otro enantiómero (considerado como una impureza) está exento de cumplir con los umbrales de identificación y cualificación para impurezas establecidos en la ICH Q3A, por la dificultad técnica de cuantificar las impurezas quirales a esos niveles.

Respecto de estas impurezas, la Directriz ICH Q6A incluye un árbol de decisión para establecer qué ensayos son necesarios para este tipo de APIs. Para los APIs que se presentan en forma de un solo enantiómero, el otro enantiómero debe considerarse como una impureza si bien es posible que no se

¹¹⁰ Farmacopea Europea. Monografía: Substances for pharmaceutical use. 04/2013:2034, corrected 8.0.

puedan establecer límites de acuerdo a los umbrales anteriormente mencionados por limitaciones técnicas. En estos casos la Directriz ICH Q6A señala que puede controlarse la pureza quiral mediante la aplicación de límites en materiales de partida o intermedios de fabricación. En todo caso, el control de la calidad quiral del API debe ser descrito también en la subsección 3.2.S.3.2 de impurezas.

f) Impurezas genotóxicas:

Tal y como se ha mencionado previamente, la directriz ICH Q3A se aplica a impurezas que no se consideran “inusualmente potentes o tóxicas”. Para este tipo de impurezas, existe desde el año 2006 una guía europea, la Directriz sobre impurezas genotóxicas de la EMA, que hace recomendaciones sobre cómo evaluar toxicológicamente las impurezas genotóxicas y cómo establecer límites aceptables para éstas en los APIs mediante una evaluación del riesgo, ya que por lo general los dossieres no incluyen datos individuales toxicológicos para las impurezas.

Las impurezas genotóxicas son aquellas que han dado positivo en ensayos de genotoxicidad in vitro o in vivo, especialmente aquellas sustancias que pueden potencialmente dañar de forma directa el ADN. De acuerdo con la guía europea mencionada, el fabricante debe identificar en el dossier, como parte de su discusión sobre las impurezas en la subsección 3.2.S.3.2, aquellas impurezas potencialmente genotóxicas ya sea porque se disponga de datos de genotoxicidad o bien porque las impurezas presenten alertas estructurales. En este sentido los solicitantes deberán identificar todas las sustancias químicas empleadas como reactivos o presentes en los intermedios de fabricación, o que sean productos secundarios, que puedan ser genotóxicas y/o carcinogénicas (como, por ejemplo, agentes alquilantes). Las alertas estructurales en principio no deben ser las mismas que presenta el API y la publicación de Dobo K.L., a la que hace referencia la Directriz sobre impurezas genotóxicas de la EMA, identifica las más comunes¹¹¹. En teoría, y si se encuentran compuestos sospechosos, el solicitante debe justificar que no existen vías alternativas de síntesis para el API y además, debe demostrar que ha hecho esfuerzos técnicos para reducir al mínimo el contenido de estas impurezas en el API final. Pero si la impureza potencial genotóxica es solamente una impureza “teórica” y se demuestra experimentalmente que no puede aparecer en el API final, no se requieren mayores consideraciones.

Desde el punto de vista de la evaluación de calidad de los APIs y en la práctica, la Directriz sobre impurezas genotóxicas de la EMA establece un umbral de riesgo toxicológico (TTC), que consiste en asumir como un riesgo aceptable para la mayor parte de los productos farmacéuticos el consumo diario de hasta 1.5 µg de una impureza genotóxica para la que no se dispone de estudios toxicológicos (excepto para compuestos con una alta potencia genotóxica como aflatoxinas, o impurezas que contengan grupos N-nitroso o grupos azoxi, para los cuales se requieren estudios toxicológicos). A partir de este umbral TTC y de la dosis máxima diaria del API, puede entonces calcularse cuál es el límite aceptable de impurezas genotóxicas en cada API (o bien en un compuesto anterior al API, como, por ejemplo, un intermedio de fabricación). El uso del umbral TTC normalmente se aplica a APIs empleados en tratamientos de larga duración y la directriz permite el empleo de límites diarios mayores para otro tipo de tratamientos (por ejemplo de corta duración, etc.) o cuando la impureza es conocida y se encuentra en concentraciones mayores en otras fuentes (como, por ejemplo, en alimentos). Tal y como se aclara en el documento EMA/CHMP/SWP/431994/2007 Rev. 3 de

¹¹¹ Dobo KL, Greene N, Cyr MO, Caron S, Ku WW. The application of structure-based assessment to support safety and chemistry diligence to manage genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients during drug development. *Reg Tox Pharm.* 2006; 44: 282-93.

preguntas y respuestas respecto de la directriz europea, si el nivel de una impureza genotóxica está por debajo del límite TTC (y dicha impureza no pertenece al grupo de compuestos con una alta potencia antes mencionado), no se considera necesario realizar ensayos de genotoxicidad (si bien un test de Ames negativo implica que la sustancia no requiere ser considerada como genotóxica y puede ser limitada según las directrices de la ICH Q3A)¹¹². Cuando las impurezas están por encima de este umbral TTC, es necesario realizar ensayos de genotoxicidad.

Los métodos de detección para las impurezas genotóxicas deben ser adecuados y modernos, y sobre todo ser específicos para las impurezas potenciales (que pueden ser controladas mediante límites específicos o mediante límites generales como el de “otras impurezas”).

Por último, para las impurezas genotóxicas también existen recomendaciones de la EMA respecto de la frecuencia de ensayo de las impurezas, ya que bajo determinadas condiciones se permite que no sean controladas de manera rutinaria¹¹³.

g) Impurezas en antibióticos:

La Directriz ICH Q3A sobre impurezas se aplica en principio a APIs químicos de origen sintético y la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA así como la Directriz de calidad del PQTm pueden aplicarse también a productos semi-sintéticos (con restricciones, en función del tipo de API y del número de etapas de modificación química).

Sin embargo, el enfoque relativo a los umbrales ICH para las impurezas no aplica igual para APIs que sean productos de fermentación (ni para APIs de biológicos, biotecnológicos o de origen vegetal, para los cuales no aplican ninguna de las guías mencionadas anteriormente al ser sus procesos de producción diferentes a los de los APIs sintéticos). Para los APIs que son productos directos de una fermentación o los que son de origen vegetal, se suelen permitir unos umbrales para las impurezas mayores que para los de origen sintético o semi-sintético ya que las impurezas presentes en estos APIs pueden ser más complejas o menos predecibles puesto que proceden de procesos biológicos. En este sentido, para los antibióticos, ya sea para productos de fermentación directos o para productos semi-sintéticos derivados de productos de fermentación, existe desde el año 2013 una directriz europea para establecer los límites para impurezas¹¹⁴. La guía europea para los límites de las impurezas en los antibióticos establece unos umbrales de información, identificación y cualificación menos estrictos que los de la Directriz ICH Q3A porque el perfil de impurezas de estos productos puede ser más complejo (a veces el propio API está constituido de una mezcla de compuestos de estructuras

¹¹² Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Questions and answers on the 'Guideline on the limits of genotoxic impurities'. EMA/CHMP/SWP/431994/2007 Rev. 3. Septiembre de 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002907.pdf (Marzo de 2016)

¹¹³ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Quality of medicines questions and answers: Part 1. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000071.jsp&mid=WC0b01ac058002c2af#section11 (Marzo de 2016)

¹¹⁴ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009 corr. Junio de 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129997.pdf (Marzo de 2016)

similares) y menos predecible que de un API producido por síntesis química. Esto sin duda ha ayudado a armonizar requerimientos entre autoridades reglamentarias ya que en el pasado estos productos y sus límites para impurezas se establecían en caso por caso.

h) Disolventes residuales:

La subsección 3.2.S.3.2 sobre impurezas también debe incluir una discusión respecto de los posibles disolventes residuales presentes en el API, tanto aquellos que se usen en el último paso de fabricación como de aquellos que se empleen en las etapas anteriores pero que no sean eliminados por el proceso.

Los disolventes son tal y como se definen en la Directriz ICH Q3A “*líquidos orgánicos o inorgánicos que se emplean como vehículo en la preparación de disoluciones o suspensiones en las síntesis de los APIs*” (y también en la preparación de excipientes y de productos terminados). Son importantes porque pueden mejorar el rendimiento de las síntesis y determinar características críticas del API como su polimorfismo, pureza y solubilidad. Sin embargo no suelen ser eliminados completamente por los procesos de fabricación y debe controlarse que los residuos de los mismos estén a niveles toxicológicamente aceptables, ya que no aportan ningún efecto terapéutico.

La Directriz ICH Q3C establece recomendaciones respecto del control de los disolventes orgánicos y establece niveles aceptables para los mismos en el producto final (sobre la base de una evaluación del riesgo) así como una clasificación de los disolventes más comunes en función de su toxicidad. De esta forma establece tres clases de disolventes con una lista no exhaustiva para cada clase, así como valores para su exposición permitida diaria (PDE) definida como “*el consumo máximo aceptable por día del disolvente residual en productos farmacéuticos*”. También esta directriz recomienda que los disolventes sean controlados en los APIs, excipientes y en caso de que el efecto acumulado de los componentes individuales supere los límites recomendados, en los productos terminados. Asimismo la directriz define distintas opciones para calcular los límites máximos de los disolventes en los productos finales y señala que los métodos analíticos empleados (generalmente métodos de cromatografía de gases) deben estar adecuadamente validados.

En cuanto a las clases de disolventes definidas por la Directriz ICH Q3C, la *Clase 1* agrupa a aquellos disolventes (como, por ejemplo, el benceno o el tetracloruro de carbono) cuya toxicidad se considera inaceptable y cuyo uso debe por tanto evitarse por ser carcinógenos para el hombre (conocidos o sospechosos) o por tener un impacto medioambiental. El uso de estos disolventes debe evitarse salvo que se demuestre que su uso es inevitable para la consecución del producto (estableciéndose una evaluación del beneficio/riesgo). De hecho algunos disolventes de clase 1 como el benceno o el 1,2-dicloroetano a veces se emplean como materiales de partida en las síntesis de los APIs.

Los disolventes de *Clase 2* listados en la Directriz ICH Q3C se consideran disolventes que deben ser limitados por ser carcinógenos no genotóxicos en animales, causantes de neurotoxicidad o teratogenicidad irreversibles o bien sospechosos de producir otro tipo de toxicidad importante pero reversible.

Por último, el grupo de disolventes de *Clase 3* está constituido por compuestos que presentan un potencial tóxico bajo en el hombre, por lo que no se requiere un límite específico (la directriz recomienda para todos los disolventes incluidos en este grupo que no se supere una PDE general de 50 mg).

Además, la directriz también define un cuarto grupo de disolventes para los cuales no se dispone de datos toxicológicos por lo que, en caso de ser empleados, los fabricantes deben justificar adecuadamente sus límites.

Para los disolventes de Clase 1 y 2 existen también recomendaciones adicionales respecto de su frecuencia de ensayo. En el anexo de la EMA a la Directriz ICH Q3C se establecen recomendaciones sobre la frecuencia de ensayo de los disolventes de clase 1 y 2 según la etapa de fabricación en la que se empleen y se permite hacer ensayos no rutinarios si se cumplen unas determinadas condiciones. La Directriz de calidad del PQTm además indica que para los disolventes de clase 2 también puede establecerse un control no rutinario si se cumplen determinadas condiciones y si el disolvente no se emplea en la última etapa del proceso de fabricación (en cuyo caso su control sí que debe ser rutinario).

i) Impurezas inorgánicas y metales:

La Directriz ICH Q3A define como impurezas inorgánicas derivadas de los procesos de fabricación de los APIs a: (i) reactivos, ligandos y catalizadores, (ii) metales pesados u otros metales residuales, (iii) sales inorgánicas y (iv) otros materiales (como coadyuvantes de filtración o carbón activo).

Normalmente las impurezas inorgánicas se cuantifican en los APIs mediante procedimientos analíticos generales descritos en las farmacopeas que se suelen incluir en las especificaciones de los APIs. Éstos son el ensayo de metales pesados, que se utiliza de manera general para controlar la calidad general del proceso cubriendo la aparición de metales derivados del equipo de fabricación y del ambiente, y el ensayo de cenizas sulfatadas. Se trata de ensayos inespecíficos que no cubren el uso de metales específicos que pueden ser empleados en la síntesis de los APIs como catalizadores y que pueden ser tóxicos si son arrastrados al API final, además de no aportar ningún beneficio terapéutico. El arrastre al API final de estos catalizadores metálicos debe ser por tanto discutido en el dossier. La Directriz de calidad del PQTm indica que el control de residuos de metales catalizadores no es aplicable a metales que forman parte del API y tampoco a contaminantes del proceso o del ambiente. El uso de catalizadores metálicos en la síntesis del API debe por tanto incluirse en la descripción del proceso de fabricación y en la subsección de impurezas 3.2.S.3.2 se espera también una discusión sobre su posible arrastre al producto final.

La Directriz de calidad del PQTm hace referencia a la Directriz sobre metales de la EMA sobre los límites aceptables para los residuos de metales catalizadores en las especificaciones del API. La Directriz sobre metales de la EMA establece límites aceptables para los metales más comunes (14 en total) e indica que éstos deben ser controlados de manera rutinaria salvo que se demuestre que pueden ser eliminados por el proceso de fabricación (bajo unas determinadas condiciones), en cuyo caso se permite que su control no sea rutinario. Los límites recomendados en la guía europea están basados en PDEs (diferentes según si la administración del producto es vía oral o parenteral) definidas como la máxima exposición diaria para el paciente (en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) para cada elemento y de manera crónica, que probablemente no va a producir ningún efecto adverso de salud.

Al igual que para los disolventes residuales, la guía europea define distintas opciones para calcular los límites máximos de los metales catalizadores en los productos finales y señala que los métodos analíticos empleados deben estar adecuadamente validados.

j) *Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:*

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 no incluía un apartado sobre impurezas, si bien se hacía referencia a las Directrices ICH Q3A y Q3C en la sección 2.5 de especificaciones, para los APIs no descritos en monografías de farmacopeas reconocidas. En cambio, para APIs descritos en farmacopeas reconocidas se indicaba que si el proceso de síntesis del API podía dar lugar a impurezas no controlables por la monografía de farmacopea, había que incluir límites para dichas impurezas (incluyendo disolventes residuales) por métodos apropiados en la especificación y aportar resultados analíticos de 3-10 lotes.

4.1.1.8. Directrices aplicables a las subsecciones de especificaciones del API y su justificación (3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.5)

En la Tabla 4-10 se recogen las directrices aplicables a las subsecciones:

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q3A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Impurities in New Drug Substances Q3A(R2) ¹¹⁵ .	ICH	1995
Directriz ICH Q3C	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5) ¹¹⁶ .	ICH	1997
Directriz ICH Q6A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ¹¹⁷ .	ICH	1999
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ¹¹⁸ .	ICH	2000

¹¹⁵ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities in New Drug Substances Q3A(R2). Octubre de 2006. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

¹¹⁶ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5). Febrero de 2011. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf (Marzo de 2016)

¹¹⁷ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)

¹¹⁸ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz sobre metales de la EMA	Committee for medicinal products for human use. Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 ¹¹⁹ .	EMA	2002
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ¹²⁰ .	EMA	2003
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ¹²¹ .	OMS	2005
Anexo de la EMA a la Directriz ICH Q3C	Committee for medicinal products for human use. Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents. Annex I: specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances. CPMP/QWP/450/03 -Rev.1 ¹²² .	EMA	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ¹²³ .	OMS	2010

Tabla 4-10: Directrices aplicables a las subsecciones 3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.5

a) Especificaciones del API:

La Directriz ICH M4Q hace referencia en la subsección 3.2.S.4.1 a la directriz ICH Q6A sobre especificaciones.

¹¹⁹ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. Febrero de 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf (Marzo de 2016)

¹²⁰ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

¹²¹ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

¹²² Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents. CPMP/QWP/450/03 -Rev.1. Febrero de 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002979.pdf (Marzo de 2016)

¹²³ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

La directriz ICH Q6A hace recomendaciones a los solicitantes para establecer especificaciones adecuadas para los APIs y los productos terminados. La especificación está definida en la Directriz ICH Q6A como *“Una lista de ensayos, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados que pueden ser límites numéricos, rangos u otros criterios, para los ensayos descritos. Permite establecer el conjunto de criterios que deben cumplir una sustancia activa o un producto terminado para ser considerados aceptables para el uso al que están destinados. La “conformidad con las especificaciones” indica que la sustancia activa o el producto terminado cumplen los criterios de aceptación listados cuando son analizados de acuerdo con los procedimientos analíticos listados. Las especificaciones son estándares de calidad críticos que el fabricante propone y justifica, y que las autoridades reguladoras aprueban.”*

Las especificaciones del API deben incluirse en la subsección 3.2.S.4.1 y constituyen una parte de la estrategia de control del API, permitiendo verificar la calidad y consistencia del mismo. Sin embargo, tal y como se explica en la directriz ICH Q6A, la estrategia de calidad no puede sustentarse solamente en el control final del API, si no que también debe sustentarse en el desarrollo y diseño del producto así como el cumplimiento de las GMPs.

Las especificaciones del API contienen además ensayos que pueden realizarse de manera rutinaria o bien de manera periódica (“skip-tests”). La Directriz ICH Q6A define los ensayos periódicos como aquellos, que, previa aceptación por la autoridad reguladora, se realizan a la liberación del API en lotes preseleccionados o bien a intervalos predeterminados, pero señala que aquellos lotes no controlados deben seguir cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos para el producto en cuestión. Esta situación normalmente suele aplicarse después de la primera autorización del producto (cuando ya se tiene más experiencia) y si se da el caso de que algún lote esté fuera de especificaciones, esto debe ser notificado a las autoridades y puede llevar a la reinstauración del control rutinario. La Directriz de calidad del PQTm añade que cualquier ensayo no rutinario debe ser identificado claramente en las especificaciones y debe aportarse una justificación así como una propuesta para la frecuencia de ensayo del mismo.

La directriz también indica que las especificaciones deben incluir ensayos para confirmar la calidad del producto (a su liberación y también durante su periodo de validez) más que para caracterizarlo y que en las especificaciones, deben ser priorizadas aquellas características que determinan la eficacia y seguridad del producto. Para los APIs, estas características tal y como se resume en la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA son como mínimo, su descripción, identificación, contenido de impurezas y valoración del principio activo (y/o potencia). En el apartado b) a continuación se describen de manera detallada los ensayos para el API que deben incluirse en las especificaciones.

b) Ensayos en las especificaciones del API:

La Directriz ICH Q6A define ensayos universales para los APIs, que deben incluirse en las especificaciones para todos los APIs, así como ensayos específicos que deben considerarse para los APIs en función de cada caso. Resumimos a continuación los ensayos recomendados por la Directriz ICH Q6A que se incluyen en cada categoría:

i. Ensayos universales para los APIs:

- Descripción:

El ensayo de descripción o apariencia del API debe incluir el estado físico del mismo y el color.

- Identificación:

El ensayo de identificación para el API debe permitir discriminar entre analitos con estructura similar y debe ser específico para el API (como, por ejemplo, el espectro IR).

En el caso de que se usen técnicas cromatográficas, la Directriz ICH Q6A indica que es necesario que la identificación del API incluya dos ensayos mediante dos técnicas cromatográficas distintas (es decir, que difieran en los principios de separación de analitos) ya que el uso de una sola técnica cromatográfica no se considera suficientemente específico. También pueden combinarse dos técnicas en un mismo procedimiento analítico.

En el caso de los APIs quirales, debe también incluirse un ensayo de identificación o de valoración quiral.

- Valoración:

El contenido del API debe medirse con un procedimiento analítico específico e indicador de estabilidad (es decir, que permita detectar la degradación del API). Generalmente se trata de métodos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) que pueden también utilizarse para cuantificar las impurezas.

La Directriz ICH Q6A permite el uso de métodos no específicos para la valoración del API (como titulaciones) si éstos se complementan con métodos específicos para la determinación de las impurezas.

- Impurezas:

Las especificaciones del API deben incluir ensayos y criterios de aceptación para las impurezas y la Directriz ICH Q6A hace referencia en este sentido a las Directrices ICH Q3A e ICH Q3C sobre impurezas y disolventes residuales, respectivamente, antes mencionadas.

De acuerdo con la Directriz ICH Q3A sobre impurezas, la especificación del API debe incluir límites para impurezas orgánicas, disolventes residuales e impurezas inorgánicas. A continuación explicamos los requerimientos en las especificaciones para las impurezas orgánicas y disolventes residuales, mientras que discutiremos los requisitos para las impurezas inorgánicas en la parte de ensayos específicos que deben incluirse en las especificaciones del API.

➤ Impurezas orgánicas:

Respecto de las impurezas orgánicas y de cómo éstas deben listarse en la especificación del API, la Directriz ICH Q3A usa una serie de términos que resumimos a continuación. Las impurezas “especificadas” son aquellas que son listadas individualmente en la especificación del API y que son limitadas con un criterio de aceptación específico. Igualmente, tal y como se ha explicado en el apartado 4.2.2.7, esta guía define a las impurezas “identificadas” como aquellas para las se ha conseguido su caracterización estructural, a diferencia de las impurezas

“no identificadas”, que son aquellas que no han podido ser caracterizadas, pero que son identificadas en la especificación por sus propiedades analíticas cualitativas (como, por ejemplo, el tiempo de retención relativo cromatográfico). Las impurezas especificadas pueden ser tanto identificadas, como no identificadas. Por último las impurezas “no especificadas” son aquellas que están limitadas en la especificación del API por un criterio de aceptación general (como impurezas desconocidas).

Así pues la Directriz ICH Q3A indica que las especificaciones del API deben incluir límites para:

- Cada impureza especificada identificada.
- Cada impureza especificada no identificada.
- Cualquier impureza no especificada (con un criterio de aceptación igual o inferior al umbral ICH de identificación)*.
- Impurezas totales.

*En algunas monografías de farmacopea, en lugar de la expresión “cualquier impureza no especificada” se utilizan los términos “cualquier otra impureza” o bien “impurezas desconocidas” o “máxima impureza individual desconocida”. Estos términos son equivalentes en la práctica, y se aplican a impurezas desconocidas que no pueden sobrepasar el umbral ICH de identificación.

La Directriz ICH Q6A incluye además un árbol de decisión respecto de la forma de establecer límites para las impurezas. Los límites para las impurezas deben establecerse de acuerdo con los datos experimentales (de lotes de desarrollo, piloto y comerciales), teniendo en cuenta que no pueden superar el nivel al que están cualificadas toxicológicamente. En el caso de que las impurezas no estén cualificadas toxicológicamente, no pueden superar el umbral ICH de cualificación. Además, en el caso de impurezas que sean productos de degradación, los límites deben establecerse teniendo en cuenta los niveles observados para las mismas en los estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo, ya que el límite de la especificación debe tener en cuenta el incremento del producto de degradación que se observa en las condiciones de conservación recomendadas.

➤ Disolventes residuales:

De acuerdo con la Directriz ICH Q3C, las especificaciones de los APIs deben incluir ensayos y criterios de aceptación para controlar posibles residuos de los disolventes empleados en el proceso de fabricación. Esta directriz indica cuáles son los máximos niveles aceptables para los disolventes de *Clase 1, 2 y 3*, tal y como se ha explicado en el apartado 4.2.2.7. Para aquellos disolventes no incluidos en la Directriz ICH Q3C, el solicitante deberá justificar adecuadamente los límites propuestos.

Los disolventes de clase 3 pueden además ser controlados por un ensayo de pérdida por desecación cuyo criterio de aceptación sea inferior o igual a 0.5%, ya que este límite equivale a la PDE descrita en la Directriz ICH Q3C.

Respecto de los niveles máximos aceptables para los disolventes de *Clase 2* descritos en la Directriz ICH Q3C, la EMA recomienda que cuando la especificación del API incluya límites

para estos disolventes, es suficiente que el criterio de aceptación sea el indicado en la directriz y que no hace falta que los límites sean restringidos a los valores experimentales encontrados para el disolvente en cuestión en los lotes de API incluidos en el dossier¹²⁴.

ii. Ensayos específicos para los APIs:

La Directriz ICH Q6A también define algunos ensayos específicos que pueden ser necesarios para verificar la calidad de los APIs, si bien señala que además pueden existir otros ensayos específicos que puedan ser necesarios según los casos.

Los ensayos específicos son los siguientes:

- Propiedades físico-químicas:

Las especificaciones de los APIs pueden incluir, dependiendo de la naturaleza física de la sustancia activa y del uso al que está destinada, ensayos para pH en disolución acuosa, punto de fusión y rango, e índice de refracción.

- Tamaño de partícula:

La Directriz ICH Q6A indica que este ensayo debe ser incluido en las especificaciones para aquellos APIs que van a ser empleados en formas farmacéuticas sólidas o en suspensiones, ya que el tamaño de partícula puede tener un impacto significativo en la velocidad de disolución del producto terminado, así como en su biodisponibilidad y estabilidad.

Sin embargo, tal y como se ha indicado anteriormente, la distribución del tamaño de partícula no suele evaluarse en los APIMFs, excepto para aquellos que describen a APIs micronizados, puesto que este parámetro no puede estudiarse de forma separada al producto terminado.

- Forma polimórfica:

La Directriz ICH Q6A señala que si el API puede presentar distintas formas cristalinas con distintas propiedades físicas, pseudopolimorfismo o formas amorfas, y si se ha demostrado que estas diferencias afectan al rendimiento del producto terminado, a su biodisponibilidad o a su estabilidad, entonces debe incluirse un ensayo en la especificación del API, para verificar que el estado sólido es apropiado. La Directriz ICH Q6A también da ejemplo de técnicas que pueden emplearse e incluye un árbol de decisión para determinar cuándo es necesario incluir un ensayo de identificación de la forma polimórfica en las especificaciones del API en función de si ésta presenta propiedades físico-químicas específicas que puedan afectar al producto terminado (por ejemplo su solubilidad, estabilidad o punto de fusión).

- Ensayo para APIs quirales:

124

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000071.jsp&mid=W00b01ac058002c2af#

La Directriz ICH Q6A, tal y como se indica en el apartado 4.2.2.7, indica que cuando el API es un enantiómero predominante, el otro enantiómero debe ser tratado como cualquier impureza, excepto que no será necesario aplicar los umbrales de identificación y de cualificación ICH, ya que esta impureza será difícil de cuantificar a esos niveles. Esta directriz también establece un árbol de decisión para establecer qué ensayos son necesarios en las especificaciones del API a este respecto. Éstas pueden incluir un ensayo de valoración del API mediante una técnica enantioselectiva o bien puede hacerse una valoración del API mediante una técnica no quiral pero complementando la especificación con un ensayo para controlar la impureza enantiomérica. Además, las especificaciones para APIs enantioméricos deben incluir un ensayo de identificación que sea capaz de distinguir a los enantiómeros y a la mezcla racémica. Los ensayos de identificación pueden ser ensayos de rotación óptica específica, tal y como se incluye en muchas monografías de farmacopea.

En el caso de APIs que se presenten en forma de mezcla racémica, de acuerdo con la Directriz ICH Q6A se requiere un ensayo de identificación estereoespecífico como parte de las especificaciones cuando exista alguna posibilidad del que el enantiómero sustituya a la mezcla racémica, o cuando la cristalización del API pueda dar lugar a una formación no intencionada de una mezcla no racémica.

- Contenido de agua:

De acuerdo con la Directriz ICH Q6A el contenido en agua debe controlarse en las especificaciones de los APIs sobre todo cuando éstos sean higroscópicos, puedan degradarse por la humedad o bien cuando la sustancia activa se presente en forma de hidrato. La directriz también indica que el criterio de aceptación para este ensayo deberá basarse en cómo afecte la humedad al API y que se prefieren ensayos específicos para el agua como la titulación por Karl Fischer aunque en algunos casos el ensayo de pérdida por desecación puede justificarse también.

- Impurezas inorgánicas:

La Directriz ICH Q6A indica que la necesidad de incluir en las especificaciones del API ensayos específicos (por procedimientos como espectroscopía de absorción atómica) para impurezas inorgánicas (como, por ejemplo, catalizadores) dependerá del proceso de fabricación. En general la especificación del API debe incluir límites apropiados para los catalizadores metálicos empleados en el proceso de fabricación del API que puedan ser arrastrados al API final. En este sentido, la Directriz de calidad del PQM hace referencia a la Directriz sobre metales de la EMA (mencionada previamente) sobre los límites máximos para estos residuos en las especificaciones del API.

Por último, la Directriz ICH Q6A también hace referencia a que los ensayos generales para impurezas inorgánicas (cenizas sulfatadas o residuo por ignición) deben realizarse de acuerdo con los procedimientos de las farmacopeas.

- Control microbiológico:

La Directriz ICH Q6A incluye un árbol de decisión para determinar cuándo el ensayo de control microbiológico (incluyendo el control de microorganismos aeróbicos totales, total de hongos y levaduras así como la ausencia de bacterias específicas) es necesario. Normalmente no se requiere que estos controles microbiológicos se incluyan en las especificaciones de los APIs, excepto en el caso de APIs estériles (para los que se requieren ensayos de esterilidad y endotoxinas bacterianas), salvo que sea necesario por la naturaleza del API, por su proceso de fabricación y por el uso al que está destinado.

c) Uso de las monografías de farmacopea para establecer las especificaciones del API:

La Directriz ICH Q6A resume los ensayos generales y específicos que deben incluir las especificaciones de los APIs. Sin embargo, tal y como se explica en el apartado 4.2.2, en los países del entorno ICH, cuando un API se describe en una monografía de una farmacopea nacional o supranacional, los requisitos de la monografía suelen ser de obligado cumplimiento. En ese caso, los solicitantes pueden aplicar los ensayos definidos en la monografía y los criterios de aceptación de la monografía serán aceptables sin mayor justificación. Sin embargo, las autoridades podrán requerir ensayos adicionales, por ejemplo en el caso de las impurezas (ya sea impurezas orgánicas, disolventes residuales o catalizadores) ya que son específicas del proceso de fabricación y que los principios de las directrices ICH rigen por encima de las monografías.

En el caso del PQTm se permite que los fabricantes hagan referencia a las monografías particulares para APIs de cualquiera de las farmacopeas oficiales reconocidas (Ph.Int., Ph.Eur., BP, USP y JP), sin obligar a ninguna en particular. Sin embargo, aún existiendo una monografía para un API en particular en alguna de las farmacopeas reconocidas por el PQTm, los fabricantes de APIs pueden escoger no hacer referencia a ella y establecer unas especificaciones propias o “internas” para el API. Estas especificaciones internas deberán, en todo caso, ser justificadas en cuanto a los ensayos y criterios de aceptación y deberán cumplir con los principios de las directrices ICH. Además, de manera general, el PQTm exigirá que las especificaciones internas incluyan como mínimo aquellos ensayos recogidos en las monografías de las farmacopeas rigurosas y que los criterios de aceptación sean como mínimo aquellos de las monografías, salvo que se aporte una justificación adecuada.

d) Formato de las especificaciones para los APIMFs remitidos al PQTm:

La propia definición de especificaciones de la Directriz ICH Q6A indica que éstas deben incluir la lista de ensayos, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados. La Directriz de calidad del PQTm da además pautas respecto del formato de las especificaciones para el API señalando que éstas deben incluirse en el dossier en forma de documento fechado y firmado por personal autorizado. De hecho para el PQTm las especificaciones del API deben siempre aportarse con un número de referencia y la versión correspondiente (por ejemplo, el número de revisión y/o la fecha).

El solicitante debe declarar también el estándar de las especificaciones, es decir, si hace referencia a alguna monografía de alguna de las farmacopeas reconocidas por el PQTm (cuando proceda) o si se trata de especificaciones sobre la base de un estándar propio o interno del fabricante.

Por último, las especificaciones del API deben incluir una referencia a los procedimientos analíticos empleados. A este respecto la Directriz de calidad del PQTm añade que la referencia a los procedimientos analíticos debe indicar el tipo de procedimiento, la fuente del mismo (pudiendo ser un

procedimiento descrito en una de las farmacopeas reconocidas o bien un procedimiento interno) y la versión del mismo.

e) Justificación de las especificaciones del API:

De acuerdo con la Directriz ICH M4Q, las especificaciones del API deben justificarse en la subsección 3.2.S.4.5 del CTD. En esta subsección, los solicitantes deben, de acuerdo con la Directriz ICH Q6A, justificar cada ensayo y cada límite de la especificación, sobre la base de los datos de desarrollo, estándares farmacopeicos, los datos de lotes y la estabilidad del API, considerando un rango razonable de variabilidad analítica. La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA además indica que deben justificarse los límites de las impurezas en la especificación del API también respecto de su cualificación.

De acuerdo con la Directriz de calidad del PQTM también en esta sección deben justificarse aquellas diferencias de los métodos empleados para el API respecto de las monografías de las farmacopeas reconocidas.

f) Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:

Por último, la sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su sección 2.5 de especificaciones una referencia a la Directriz ICH Q6A, pero solo para APIs no descritos en monografías de farmacopeas reconocidas.

En el caso de APIs descritos en monografías de farmacopea se indicaba que éstos debían cumplir los requerimientos de las monografías específicas pero también de las monografías generales; para estos APIs era suficiente de acuerdo con esta guía el aportar únicamente una copia de la monografía, si bien, tal y como se indica en la sección de impurezas, la guía sí que contemplaba la posible presencia de impurezas no incluidas en la monografía. Para los APIs descritos en farmacopea, también se indicaba que debía aportarse información sobre especificaciones adicionales a las de la monografía para parámetros críticos como polimorfismo, tamaño de partícula y contenido en agua.

4.1.1.9. Directrices aplicables a las subsecciones de procedimientos analíticos y validación de los procedimientos analíticos (3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3)

En la Tabla 4-11 se recogen las directrices aplicables a las subsecciones:

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q2	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Validation and Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1) ¹²⁵	ICH	1994 (Q2A) 1996 (Q2B) *

¹²⁵ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Noviembre de 2005. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q6A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ¹²⁶ .	ICH	1999
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ¹²⁷ .	ICH	2000
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ¹²⁸ .	EMA	2003
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ¹²⁹ .	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ¹³⁰ .	OMS	2010

Tabla 4-11: Directrices aplicables a las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3

*1994 se corresponde con la fecha en que la Directriz ICH Q2A, que incluye un *Texto sobre la Validación de Procedimientos Analíticos* fue adoptada por la conferencia ICH. Esta guía fue la primera sobre este aspecto regulatorio y establece los términos y definiciones respecto de la validación de los procedimientos analíticos. La fecha de 1996 se corresponde con el año en que la

¹²⁶ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)

¹²⁷ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

¹²⁸ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

¹²⁹ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

¹³⁰ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

Directriz ICH Q2B, sobre metodología en relación con la validación de procedimientos analíticos, fue adoptada por la conferencia ICH, como un complemento a la guía ICH Q2B. Ambas guías fueron recopiladas en una sola directriz, la ICH Q2(R1) en el año 2005.

a) Procedimientos analíticos:

La Directriz ICH M4Q hace referencia a las Directrices ICH Q6A e ICH Q2A respecto del contenido del dossier en la subsección 3.2.S.4.2 de procedimientos analíticos. Las especificaciones del API hacen referencia a procedimientos analíticos que deben describirse en esta subsección. De acuerdo con la Directriz ICH Q2, los procedimientos analíticos indican cómo debe realizarse el análisis del API y las etapas del análisis deben describirse de forma detallada en los dossiers incluyendo como mínimo: (i) la preparación de la muestra y de los estándares de referencia, (ii) los reactivos empleados y su preparación y (iii) las fórmulas para los cálculos. La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA también señala que estos procedimientos analíticos deben describirse de manera que puedan ser repetidos por un Laboratorio Oficial de Control de Medicamentos. Además, la Directriz de calidad del PQM indica que cuando se empleen procedimientos descritos en alguna de las farmacopeas reconocidas no es necesario aportar su descripción en el dossier.

Por otra parte, la Directriz de calidad del PQM también indica, en relación con los ensayos de sustancias relacionadas, que se considera como método de elección la técnica de HPLC, si bien se pueden emplear otras técnicas cromatográficas siempre y cuando estén debidamente validadas.

También respecto de los procedimientos de ensayo de sustancias relacionadas, la Directriz de calidad del PQM hace recomendaciones sobre el uso de estándares de referencia para las impurezas indicando que cuando sea posible se empleen estándares de referencia para cada impureza individual. Cuando esto no sea posible, esta guía recomienda el empleo del API como un estándar externo, siempre y cuando el API y las impurezas tengan factores de respuesta similares. Si no, se recomienda el uso de factores de corrección, cuyos cálculos deberán aportarse en la descripción del procedimiento analítico en caso de que los métodos sean internos. El API también podrá emplearse como estándar de referencia para cuantificar las impurezas no especificadas de acuerdo con esta guía.

Por último, la Directriz de calidad del PQM hace también hincapié en las pruebas de idoneidad del sistema que forman parte de los procedimientos analíticos y recomienda una serie de parámetros mínimos que deben incluir estas pruebas, para los distintos métodos cromatográficos. Estas pruebas de idoneidad permiten determinar que el equipo está funcionando adecuadamente y se describen en las farmacopeas.

b) Validación de los métodos analíticos:

Los solicitantes deben incluir en la subsección 3.2.S.4.3 datos de las validaciones de los métodos analíticos empleados para el control del API. Éstos deben ser validados para demostrar que son idóneos para el uso al que están destinados. Estos datos, de acuerdo con la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA deben incluir resultados experimentales. La Directriz de calidad del PQM añade además que en esta subsección se debe incluir una copia de los informes de validación.

La validación de los procedimientos analíticos debe realizarse de acuerdo con la Directriz ICH Q2, que indica que estos datos deben aportarse en el dossier para los ensayos de identificación, ensayos de impurezas cuantitativos o ensayos límite, así como los ensayos cuantitativos de valoración de la

sustancia activa. Los parámetros de validación (exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y rango) se definen y se describen en esta guía. También en la Directriz ICH Q2 se incluye una tabla con los parámetros de validación apropiados para cada tipo de ensayo y se recogen, parámetro por parámetro, los datos que deben incluirse en el dossier. En la Directriz ICH Q2 se señala además que para la validación de los procedimientos analíticos deben emplearse materiales de referencia bien caracterizados y cuya pureza esté documentada.

La Directriz de calidad del PQTm añade además recomendaciones respecto del uso de procedimientos analíticos descritos en las monografías de APIs de las farmacopeas. Cuando se empleen procedimientos analíticos descritos en las monografías, de acuerdo con esta guía no se requiere una validación completa del método pero sí una verificación del mismo. Es necesario verificar los métodos de farmacopea para cada API de cada fuente específica porque las monografías están basadas en datos de sustancia activa de fabricantes específicos y puede que distintas fuentes de API contengan impurezas o productos de degradación que no fueron tenidos en cuenta cuando se desarrolló la monografía. Los métodos de sustancias relacionadas descritos en las monografías deben ser por tanto verificados para demostrar que son capaces de controlar el perfil de impurezas del API de la fuente específica y además deben ser validados completamente para aquellas impurezas nuevas que no estén descritas en la monografía. En el caso de los métodos de valoración del API que estén descritos en una monografía de farmacopea no se requiere, de acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm, una verificación, pero sí una demostración de la especificidad del método respecto de aquellas impurezas nuevas no indicadas en la monografía.

Por último, la Directriz de calidad del PQTm indica que en los casos en los que se haga referencia en la especificación del API a un estándar de alguna de las farmacopeas reconocidas, si para el método de sustancias relacionadas o el de valoración del principio activo se emplean métodos internos propios, el fabricante deberá demostrar que su método interno es equivalente al método descrito en la farmacopea. La guía indica también formas para demostrar la equivalencia entre los métodos (por ejemplo, analizando una misma muestra de API o bien una muestra de API con impurezas añadidas, por ambos métodos).

c) Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su sección 2.5 de especificaciones una referencia a las directrices ICH Q2A y Q2B, pero solamente para APIs no descritos en monografías de farmacopeas reconocidas.

4.1.1.10. Directrices aplicables a la sección de análisis de lotes (3.2.S.4.4)

En la Tabla 4-12 se recogen las directrices aplicables a la subsección:

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q6A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ¹³¹ .	ICH	1999
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ¹³² .	ICH	2000
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ¹³³ .	EMA	2003
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ¹³⁴ .	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ¹³⁵ .	OMS	2010

Tabla 4-12: Directrices aplicables a la subsección 3.2.S.4.4

En la subsección 3.2.S.4.4 del dossier deben incluirse resultados analíticos y descripción de lotes de API de acuerdo con la Directriz ICH M4Q. La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA señala que deben aportarse datos del control rutinario del API, para cada lugar de fabricación, para al menos tres lotes consecutivos de tamaño representativo (es decir, con un tamaño de al menos 10% del

¹³¹ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)

¹³² Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

¹³³ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

¹³⁴ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

¹³⁵ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

lote máximo lote comercial previsto, siendo ésta la proporción que se suele emplear para definir un lote de tamaño “piloto”¹³⁶. Con estos datos, el solicitante debe poder demostrar que el método de fabricación propuesto en el dossier da lugar a resultados en el API que cumplen con los límites propuestos en las especificaciones. De acuerdo con esta guía europea, además de los resultados debe indicarse en el dossier la fecha de fabricación de cada lote, su tamaño y número, y el lugar de fabricación. La guía europea también especifica que los resultados cuantitativos deben expresarse de forma numérica (en vez de “conforme con las especificaciones”) y que cualquier inconsistencia o incumplimiento en los mismos debe ser explicada.

La Directriz de calidad del PQTm establece sin embargo unos criterios ligeramente diferentes y menos restrictivos respecto del número de lotes necesarios en el dossier, indicando que se requieren resultados analíticos para al menos dos lotes del API que sean al menos de tamaño piloto (indicando que los lotes de tamaño piloto deben haber sido fabricados por un procedimiento que simule el procedimiento de fabricación del lote de escala industrial). La Directriz de calidad del PQTm también especifica que los resultados deben aportarse en forma de certificados analíticos y que cualquier compañía responsable de generar datos del API en el dossier debe ser identificada.

Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su sección 2.5 de especificaciones el requisito de aportar certificados analíticos para al menos dos lotes piloto del API, producidos en cada lugar de fabricación y por cada proceso de síntesis propuesto.

4.1.1.11. Directrices aplicables a la sección de estándares o materiales de referencia (3.2.S.5)

En la Tabla 4-13 se recogen las directrices aplicables a la sección:

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q6A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ¹³⁷ .	ICH	1999
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ¹³⁸ .	ICH	2000

¹³⁶ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Note for guidance on process validation. CPMP/QWP/848/96. Marzo de 2001. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002913.pdf (Marzo de 2016)

¹³⁷ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)

¹³⁸ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ¹³⁹ .	EMA	2003
Directriz de la OMS sobre sustancias de referencia	General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances ¹⁴⁰ .	OMS	2007
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ¹⁴¹ .	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ¹⁴² .	OMS	2010

Tabla 4-13: Directrices aplicables a la sección 3.2.S.5

Los solicitantes deben incluir en la sección 3.2.S.5 del dossier la información relativa a los estándares o materiales de referencia que se emplean para el control del API, de acuerdo con la Directriz ICH M4Q.

La Directriz ICH Q6A define a los estándares o materiales de referencia como sustancias preparadas para ser empleadas como estándares en ensayos de valoración, identificación o pureza. De acuerdo con esta directriz, deben tener una calidad apropiada para su uso, suelen ser caracterizados por procedimientos diferentes de los que se emplean en los controles rutinarios y en el caso de los estándares empleados para los ensayos de valoración y de impurezas, su pureza debe ser medida por procedimientos cuantitativos. Los estándares de referencia, cuyo grado de pureza debe ser adecuado para el uso al que están destinados, sirven para comparar sus propiedades con las del producto a analizar.

¹³⁹ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

¹⁴⁰ Organización Mundial de la Salud. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. Ginebra: OMS; 2007. WHO Technical Report Series: 943, Anexo 3. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43632/1/WHO_TRS_943_eng.pdf (Marzo de 2016)

¹⁴¹ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

¹⁴² Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA añade que deben aportarse en la sección 3.2.S.5 del dossier especificaciones para los estándares de referencia así como datos completos de su caracterización.

Los estándares de referencia pueden ser primarios y secundarios. De acuerdo con la Directriz de la OMS sobre sustancias de referencia, una sustancia de referencia química primaria es aquella cuyo contenido asignado se acepta sin requerir comparaciones con otra sustancia química en una valoración. En cambio las sustancias químicas de referencia secundarias son sustancias cuyas características han sido asignadas o calibradas mediante comparación frente a una sustancia química de referencia primaria.

De acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm, cuando los estándares de referencia primarios empleados por el fabricante hayan sido adquiridos en una de las farmacopeas oficialmente reconocidas por el PQTm, solamente es necesario indicar en la sección 3.2.S.5 el número de lote del estándar de referencia para el API. En cambio, si el estándar de referencia primario ha sido producido internamente por el fabricante, es necesario que ese lote haya sido debidamente caracterizado y debe aportarse en la sección 3.2.S.5 información sobre su pureza y sobre los cálculos realizados para establecer su contenido. En este sentido la guía hace recomendaciones sobre los distintos requerimientos de pureza necesarios para el estándar de referencia primario según si va a ser utilizado para ensayos de identificación o de valoración cuantitativa del API (para el segundo tipo de ensayo la sustancia química de referencia debe ser altamente pura). La guía del PQTm también indica que cuando se declare que el API y sus especificaciones cumplen con un estándar de farmacopea, el estándar de referencia primario empleado debe ser obtenido (cuando esté disponible) de esa farmacopea declarada.

En cuanto al estándar de referencia secundario, éste puede establecerse respecto del primario y debe aportarse en la sección 3.2.S.5 información tal como el certificado de análisis (donde su valoración ha sido determinada frente al estándar de referencia primario) y copias legibles del espectro infrarrojo (IR) comparado de ambos estándares para demostrar que ha sido caracterizado adecuadamente frente al estándar de referencia primario. La Directriz de calidad del PQTm también indica que la caracterización del estándar de referencia secundario puede hacerse por procedimientos adicionales respecto de los empleados para el control rutinario.

Por último, la Directriz de calidad del PQTm también especifica que en la sección 3.2.S.5 debe incluirse información sobre los estándares empleados para las impurezas.

Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su sección 2.5 de especificaciones el requisito de aportar, solamente en el caso de APIs no descritos en monografías de farmacopeas reconocidas, información respecto de estándares de referencia primarios y secundarios.

4.1.1.12. Directrices aplicables a la sección sistema de cierre/envase (3.2.S.6)

En la Tabla 4-14 se recogen las directrices aplicables a la sección:

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ¹⁴³	ICH	2000
Directriz sobre envases para productos farmacéuticos de la OMS	Guidelines on packaging for pharmaceutical products ¹⁴⁴	OMS	2002
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ¹⁴⁵	EMA	2003
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ¹⁴⁶	OMS	2005
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ¹⁴⁷	OMS	2010

Tabla 4-14: Directrices aplicables a la sección 3.2.S.6

La Directriz sobre envases para productos farmacéuticos de la OMS señala que los productos farmacéuticos, incluyendo los APIs, deben estar adecuadamente envasados y distingue al

¹⁴³ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

¹⁴⁴ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2002. WHO Technical Report Series: 902, Anexo 9. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesPackagingPharmaceuticalProductsTRS902Annex9.pdf (Marzo de 2016)

¹⁴⁵ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

¹⁴⁶ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

¹⁴⁷ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

acondicionamiento primario (en contacto directo físico con el API) del material de acondicionamiento secundario (que no está en contacto con el producto).

De acuerdo con la Directriz ICH M4Q, la sección 3.2.S.6 del dossier debe incluir una descripción del envase y sistema de cierre, incluyendo los materiales de cada componente del envase primario. Deben además incluirse las especificaciones de cada componente del acondicionamiento primario y éstas deben incluir una descripción de cada componente así como un ensayo de identificación; los métodos de ensayo no descritos en ninguna farmacopea deben describirse también y ser validados, cuando proceda. La Directriz de calidad del PQTm además especifica que el ensayo de identificación de la especificación del material de acondicionamiento primario debe ser específico como, por ejemplo un ensayo por IR.

La Directriz ICH M4Q señala también que para los componentes del acondicionamiento secundario que no sean funcionales, es decir que no aporten una protección adicional, solamente se requiere en la sección 3.2.S.6 una descripción breve de los mismos, mientras que para aquellos componentes funcionales del acondicionamiento secundario debe aportarse información adicional.

Además, de acuerdo con la Directriz ICH M4Q, deben tenerse en cuenta las monografías para los materiales de acondicionamiento de las farmacopeas oficialmente reconocidas. También debe discutirse la idoneidad de los materiales de acondicionamiento respecto de la protección del API frente a la humedad o a la luz, o bien respecto de la compatibilidad de los materiales del envase cuando están en contacto con el API. La Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA indica además que en los casos en los que el tipo de envase se considere crítico para proteger el API, la elección del acondicionamiento primario y secundario debe ser justificada.

Por último, la Directriz de calidad del PQTm indica que también debe aportarse una copia de la etiqueta que incluya las condiciones de conservación así como el nombre y la dirección del fabricante del API.

Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su sección 2.6 de sistema de cierre/envase recomendaciones sobre la información a aportar respecto del envase muy similares a las de la actual Directriz de calidad del PQTm.

4.1.1.13. Directrices aplicables a la sección de estabilidad (3.2.S.7) incluyendo resumen y conclusiones sobre estabilidad, protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad, y datos de estabilidad

En la Tabla 4-15 se recogen las directrices aplicables a la sección:

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q1A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2) ¹⁴⁸ .	ICH	1993

¹⁴⁸ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). Febrero de 2003. Disponible en:

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q2	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Validation and Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1) ¹⁴⁹	ICH	1994 (Q2A) 1996 (Q2B)
Directriz ICH Q1B	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Stability testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B ¹⁵⁰	ICH	1996
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ¹⁵¹	ICH	2000
Directriz ICH Q1D	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Bracketing and Matrixing Designs For Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1D ¹⁵²	ICH	2002
Directriz ICH Q1E	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Evaluation for Stability Data Q1E ¹⁵³	ICH	2003
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ¹⁵⁴	EMA	2003

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf
(Marzo de 2016)

¹⁴⁹ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Noviembre de 2005. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf
(Marzo de 2016)

¹⁵⁰ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B. Noviembre de 1996. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

¹⁵¹ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1.pdf (Marzo de 2016)

¹⁵² Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1D. Febrero de 2002. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

¹⁵³ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Evaluation for Stability Data Q1E. Febrero de 2003. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

¹⁵⁴ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ¹⁵⁵ .	OMS	2005
Directriz de estabilidad de la OMS	Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products ¹⁵⁶ .	OMS	2009
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ¹⁵⁷ .	OMS	2010

Tabla 4-15: Directrices aplicables a la sección 3.2.S.7

La estabilidad es la propiedad por la cual un producto farmacéutico mantiene las mismas características que poseía en el momento de su preparación, dentro de los límites específicos, durante todo su periodo de almacenamiento y uso.

La Directriz ICH Q1A indica cuáles son los estudios de estabilidad que deben remitirse para nuevas sustancias activas (y productos terminados). En este caso, el término “nuevo” de la directriz se refiere a nuevas entidades moleculares, para las que se asume que hay que aportar en el momento de la solicitud de autorización del medicamento un mayor número de datos (en cuanto al número de lotes sometidos al estudio de estabilidad y a su tamaño), que para APIs conocidos (o existentes), ya que su estabilidad es desconocida por tratarse de nuevas sustancias en el mercado. Todos los conceptos de la Directriz ICH Q1A han sido adaptados por la Directriz de estabilidad de la OMS y por extensión por la Directriz de calidad del PQTm. En este sentido los requerimientos de la Directriz ICH Q1A en cuanto a número y tamaño de lotes de estabilidad son igualmente aplicables a la evaluación de APIMFs en el PQTm, a pesar de que los APIs presentados al PQTm no son nuevas entidades moleculares. La única diferencia en la Directriz de calidad del PQTm respecto de la Directriz ICH Q1A son las condiciones del estudio de estabilidad a largo plazo y los datos de estabilidad mínimos que debe incluir el dossier, tal y como se explicará a continuación.

Tal y como se indica en la Directriz ICH Q1A, los estudios de estabilidad que deben realizar los solicitantes de medicamentos en los APIs tienen como objetivo determinar si la calidad de los mismos

¹⁵⁵ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

¹⁵⁶ Organización Mundial de la Salud. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2009. WHO Technical Report Series: 953, Anexo 2. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19133en/s19133en.pdf> (Marzo de 2016)

¹⁵⁷ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

varía a lo largo del tiempo bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad y luz y si se puede determinar un periodo de reensayo y unas condiciones recomendadas de conservación.

El periodo de reensayo se define como el periodo de tiempo durante el cual se espera que el API cumpla las especificaciones y pueda ser utilizado en la fabricación de un medicamento, siempre y cuando se haya almacenado en las condiciones establecidas. Después de este tiempo (es decir, después de la fecha de reensayo), los lotes de API que se destinen a la fabricación de medicamentos deben ser examinados (reensayados) para asegurarse de que cumplen especificaciones y su uso debe ser inmediato. La Directriz ICH Q1A también señala que un lote de API puede ser reensayado de forma repetida de tal forma que se puedan emplear distintas porciones del mismo para la fabricación de un medicamento, siempre y cuando siga estando conforme con las especificaciones. Este concepto del periodo de reensayo se aplica en general a APIs que no sean lábiles.

En el caso de APIs lábiles como, por ejemplo, algunos antibióticos, se aplica más bien el concepto del periodo de validez. En este caso los APIs pueden ser empleados en la fabricación de productos terminados durante un periodo de tiempo en el que se espera que el API esté dentro de especificaciones (si se ha mantenido en condiciones de conservación adecuadas). Pero después de la fecha de caducidad la sustancia ya no puede emplearse en la fabricación de un medicamento.

Existen dos tipos de estudios de estabilidad a realizar en los APIs de acuerdo con la Directriz ICH Q1A. Por una parte deben realizarse estudios de estabilidad en condiciones forzadas y por otro lado deben realizarse estudios de estabilidad formales. Se explican a continuación:

a) Estudios de estabilidad en condiciones forzadas:

Los estudios de estabilidad en condiciones forzadas, se realizan sobre un solo lote del API y sirven para determinar cómo se degrada el API y cuáles son sus productos de degradación. También sirven para demostrar que los métodos analíticos son indicadores de estabilidad (es decir, que son específicos en cuanto a que detectan la degradación del API y los posibles productos de degradación).

Las condiciones forzadas que se aplican a estos estudios son condiciones extremas de temperatura, humedad, oxidación, luz e hidrólisis (a diferentes pHs) que se definen mínimamente en la Directriz ICH Q1A. Pero además existe una Directriz de la OMS sobre Registro de medicamentos de terapia combinada, a la que se refieren tanto la Directriz de Estabilidad de la OMS como la Directriz de calidad del PQTm, que incluye en su anexo 5 (apéndice 3) una tabla con detalles respecto de las condiciones que se pueden utilizar en los estudios de estabilidad forzada de los APIs¹⁵⁸. En este anexo y en la Directriz de calidad del PQTm se recomienda que los estudios de degradación forzada tengan por objetivo solamente una degradación del API del 10-30% (en cuanto a su contenido) de tal manera que el API no se degrade en su totalidad y que se puedan observar los productos de degradación normales, pero sin llegar a producir productos secundarios. Esta degradación dirigida puede establecerse modificando las condiciones de estrés y la duración de dichas condiciones en función de la susceptibilidad del API.

¹⁵⁸ Organización Mundial de la Salud. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. Ginebra: OMS; 2005. WHO Technical Report Series: 929, Anexo 5. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/trs929/who_trs_929.pdf (Marzo de 2016)

En cuanto a la exposición del API a la luz como parte de los estudios de degradación forzada, la Directriz ICH Q1A indica que ésta debe realizarse de acuerdo con las condiciones para los estudios de fotoestabilidad descritas en la Directriz ICH Q1B, que establece cuáles son las fuentes de luz y procedimientos adecuados para estos estudios. De hecho, estos estudios permitirán dilucidar si el etiquetado de la sustancia activa debe incluir una declaración indicando que ésta debe ser protegida de la luz o bien si el API debe estar protegido por un material de acondicionamiento que proteja de la luz. La Directriz de calidad del PQTm añade a este respecto que si el API está descrito en alguna monografía de una farmacopea oficial reconocida por el PQTm y dicha monografía indica que la sustancia activa debe conservarse protegida de la luz, no es necesario aportar los estudios de fotoestabilidad si el API se conserva en un envase que lo protege de la luz y si en el etiquetado se incluye la declaración “proteger de la luz”.

Tanto la Directriz de Estabilidad de la OMS como la Directriz de calidad del PQTm reconocen además que los estudios de degradación forzada pueden ser sustituidos por datos de literatura científica que avale los productos y vías posibles de degradación para el API. Esto se recoge a su vez en la Directriz de la EMA sobre estabilidad de sustancias activas y productos terminados existentes que, por estar dirigida a productos conocidos que ya se encuentran en el mercado, establece unos requisitos de estabilidad menos estrictos que los de la Directriz ICH Q1A¹⁵⁹.

b) Estudios formales de estabilidad:

Además de los estudios de estabilidad en condiciones forzadas, los fabricantes deben someter a los APIs a estudios formales de estabilidad. La Directriz ICH Q1A indica que el fabricante debe someter a estudios de estabilidad a al menos tres lotes de producción del API, pero permite que en el momento del envío del dossier se presenten datos para al menos tres lotes del API de al menos tamaño piloto, con el compromiso de estudiar la estabilidad de un total de tres lotes de producción tras la autorización y de notificar cualquier problema de estabilidad observado.

Los lotes sometidos al estudio de estabilidad deben haber sido fabricados por el proceso descrito en el dossier o por un proceso que simule el de fabricación de los lotes comerciales, en el caso de lotes de tamaño piloto. Además, las muestras de estabilidad deben estar envasadas en acondicionamiento igual o que simule el acondicionamiento que se propone en el dossier para los lotes del API.

De acuerdo con la Directriz ICH Q1A, los lotes deben ser sometidos a condiciones de temperatura y humedad relativa (HR) determinadas y ser analizados también a intervalos de tiempo determinados para ver si las muestras de API cumplen con las especificaciones a lo largo del tiempo. Los ensayos de la especificación del API que deben realizarse en los estudios de estabilidad son solamente aquellos para atributos del API que sean susceptibles de cambiar durante el almacenamiento del API y que puedan tener un impacto en la calidad, seguridad y eficacia del mismo. Éstos suelen ser como mínimo los ensayos de apariencia, de valoración del API y de productos de degradación, pero en general deben analizarse todos los parámetros del API que puedan cambiar. El análisis de estos parámetros debe realizarse por procedimientos analíticos validados e indicadores de estabilidad y la Directriz de calidad del PQTm recuerda que si durante los estudios de estabilidad se han utilizado

¹⁵⁹ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWP/122/02, rev1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf (Marzo de 2016)

procedimientos analíticos diferentes de los descritos en la subsección 3.2.S.4.2 del dossier, también debe aportarse su descripción así como los datos de validación.

La Directriz ICH Q1A define tres tipos de estudios de estabilidad formales a incluir en los dossiers: los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas, los estudios en condiciones intermedias y los estudios de estabilidad a largo plazo. Estos estudios tienen como objetivo la evaluación de la estabilidad térmica del API y de su sensibilidad a la humedad, y se realizan de acuerdo con un protocolo de estabilidad previamente establecido por el fabricante para establecer el periodo de reensayo del API y unas condiciones de conservación adecuadas que se incluirán en su etiquetado. Se explican a continuación.

i. Estudios de estabilidad a largo plazo:

Estos estudios se realizan en las condiciones de conservación recomendadas que se esperan para el API y a lo largo de todo el periodo de reensayo o periodo de validez propuesto. Según la duración del estudio, la Directriz ICH Q1A establece que las muestras deben ser analizadas en intervalos equivalentes al tiempo inicial (tiempo 0), a los 3 meses, a los 6 meses, a los 12 meses, a los 18 meses, a los 24 meses y a partir de entonces anualmente (es decir, 36 meses, 48 meses, etc) hasta el final del periodo de reensayo/periodo de validez propuesto.

Las condiciones de temperatura y humedad en las que se realizan estos estudios de estabilidad a largo plazo están fijadas por la Directriz ICH Q1A en función de las condiciones climáticas de cada zona, donde se espera que se almacene el API. De hecho, existe una clasificación del año 1985 en la que se puede dividir al mundo en 4 zonas climáticas (I-IV) para el establecimiento de condiciones de conservación en los estudios de estabilidad de medicamentos a la que hace referencia la mencionada Directriz ICH Q1A ¹⁶⁰. Éstas son la zona de clima templado (zona I), la zona de clima subtropical y mediterráneo (zona II), la zona de clima caliente y seco (zona III) y la zona de clima caliente y húmedo (zona IV). Además de estas 4 zonas definidas en la clasificación original, la Directriz de Estabilidad de la OMS introdujo en el año 2009 una subclasificación respecto de la zona IV, dividiéndola así en zona IVa (zona de clima caliente y húmedo) y zona IVb (zona de clima caliente y muy húmedo). A este respecto el apéndice 1 de la Directriz de Estabilidad de la OMS incluye en su tabla 1 las condiciones de temperatura y humedad que se deben adoptar en los estudios de estabilidad a largo plazo en función de la zona climática y los criterios utilizados para esta clasificación (en cuanto a temperatura media anual y la media anual de presión parcial del vapor de agua). Igualmente en la tabla 2 de este mismo apéndice se indican las condiciones de estabilidad para cada Estado Miembro de la OMS.

En la práctica, y de acuerdo con las mencionadas tablas del apéndice 1 de la Directriz de Estabilidad de la OMS y con la Directriz ICH Q1A, las condiciones de estabilidad para los estudios de estabilidad a largo plazo para APIs (que no requieren conservación en nevera o en

¹⁶⁰ Grimm W. Storage Conditions for Stability Testing. *Drugs Made Ger.* 1985; 28: 196-202

congelador) son las que se indican a continuación en la Tabla 4-16, según las diferentes zonas climáticas:

Zona climática	Temperatura en grados Celsius y humedad relativa (HR)
I y II	25±2°C/60±5% HR ó 30±2°C/65±5% HR
III y IVa	30±2°C/65±5% HR
IVb	30±2°C/75±5% HR

Tabla 4-16: *Condiciones de estabilidad para los estudios de estabilidad a largo plazo para APIs que no requieren conservación en nevera o en congelador (según la zona climática).*

Ambas directrices mencionan que es posible para una determinada zona climática, aplicar las condiciones de otra zona cuando son más estrictas. Es el caso de los solicitantes que remiten sus dossiers en las zonas climáticas I y II (típicas de los países de la Conferencia ICH). Para estas zonas está permitido que se apliquen las condiciones climáticas de las zonas III y IV para que de esta manera los datos de estabilidad puedan ser empleados en todo el mundo.

En los APIMFs remitidos al PQTm, de acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm, existe el requerimiento específico de que las condiciones de los estudios de estabilidad a largo plazo deben ser las establecidas para las zonas III y IV, es decir 30±2°C/65±5% HR o bien 30±2°C/75±5% HR, salvo que se demuestre que el API es inestable a estas temperaturas. Estas condiciones a largo plazo son requeridas por el PQTm porque se considera que son las que van a ser más representativas de las condiciones a las que estarán sometidos los APIs empleados en los productos que se presentan en el PQTm.

ii. *Estudios de estabilidad en condiciones aceleradas y estudios en condiciones intermedias:*

La Directriz ICH Q1A, y por extensión la Directriz de Estabilidad de la OMS, establecen que los estudios formales de estabilidad también deben incluir estudios en condiciones aceleradas, y si se requiere, estudios en condiciones intermedias.

En los estudios en condiciones aceleradas se emplean condiciones de temperatura y humedad “exageradas” respecto de las condiciones normales en las que se conservan los APIs, para poder incrementar la tasa de degradación del API. De esta forma se puede observar cuál es el efecto sobre el API de pequeñas variaciones temporales respecto de las condiciones de conservación establecidas en su etiquetado (tal y como por ejemplo puede suceder durante el transporte del API). Estos estudios tienen una duración de 6 meses y la Directriz ICH Q1A también establece que deben incluir al menos tres puntos de tiempo donde el API es analizado (generalmente a tiempo 0, a los 3 meses y a los 6 meses). Las condiciones aceleradas consisten de acuerdo con la Directriz ICH Q1A en aplicar a los APIs una temperatura de 40±2°C y una HR de 75±5% (en el caso de APIs que no requieren ser conservados en nevera o congelador).

Si durante los 6 meses del estudio en condiciones aceleradas se produce un “cambio significativo” en el API, es decir que el API no cumpla con las especificaciones establecidas para cualquiera de los atributos analizados, es entonces necesario realizar estudios en condiciones intermedias que produzcan un incremento más moderado de la tasa de degradación del API, sin llegar a producir un cambio significativo. Estos estudios tienen una duración de 12 meses y suelen aplicarse temperaturas de 30±2°C y HR de 75±5%, excepto

cuando el estudio a largo plazo también es en estas condiciones, en cuyo caso no se requiere un estudio en condiciones intermedias. Estas condiciones intermedias pueden por tanto aplicarse cuando el estudio de estabilidad a largo plazo se hace a $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%$ HR para aplicar una temperatura menos drástica que 40°C .

Finalmente, de acuerdo con la Directriz ICH Q1A y la Directriz de Estabilidad de la OMS, las condiciones que se aplican en los estudios formales de estabilidad para APIs que requieren ser conservados en nevera o en congelador (independientemente de la zona climática) se indican en la Tabla 4-17 a continuación.

APIs que requieren conservación en nevera	
Condiciones aceleradas	$25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%$ HR
Condiciones a largo plazo	$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$
APIs que requieren conservación en congelador*	
Condiciones a largo plazo	$-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$

*Los APIMFs de nuestro estudio no incluyen este tipo de APIs

Tabla 4-17: *Condiciones de temperatura y HR de los estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo para APIs que requieren ser conservados en nevera o en congelador.*

Los estudios de estabilidad formales se envían por tanto para que los fabricantes avalen un periodo de reensayo y unas condiciones de conservación que puedan ser aplicables para todos los lotes del API fabricados en condiciones similares, de tal manera que se pueda asumir que los lotes del API van a permanecer conforme a las especificaciones durante el periodo de reensayo. Tal y como se indica en la Directriz ICH Q1A, si no se observa apenas degradación del API y la variabilidad de los resultados en los estudios de estabilidad es muy baja, no se requiere una evaluación estadística de los resultados para establecer un periodo de reensayo. En el caso de que se requiera una evaluación estadística, la Directriz ICH Q1E da pautas sobre el enfoque estadístico que debe aplicarse a los estudios de estabilidad y sobre como proceder para extrapolar los datos.

De hecho, puesto que en el momento del envío del dossier puede que el fabricante no disponga todavía de todos los datos de estabilidad a largo plazo (es decir, hasta el final del periodo de reensayo propuesto), la Directriz ICH Q1A y la Directriz ICH Q1E permiten, bajo determinadas condiciones, que se haga una extrapolación limitada de los datos de estabilidad disponibles en el dossier para establecer el periodo de reensayo. Una de las condiciones para poder extrapolar los datos de estabilidad disponibles a largo plazo es que no se aprecie ningún cambio significativo en los estudios en condiciones aceleradas. La extrapolación es limitada y de acuerdo con la Directriz ICH Q1E solamente se puede establecer un periodo de reensayo que sea hasta dos veces la duración del los datos a tiempo real disponibles en el dossier, sin que se supere una adición de 12 meses en el caso de los APIs que no requieren una conservación en nevera. En el caso de los APIs que se deben conservar en nevera, la Directriz ICH Q1E establece que la extrapolación puede ser de hasta 1,5 veces la duración del los datos a tiempo real disponibles en el dossier, sin que se supere una adición de 6 meses.

Además, tal y como se ha mencionado anteriormente, la Directriz ICH Q1A establece cuál es el periodo mínimo de tiempo que deben cubrir los estudios formales de estabilidad cuando se envía el dossier para su primera evaluación y establece que los estudios acelerados e intermedios (cuando proceda) deben cubrir un periodo mínimo de 6 meses mientras que los estudios a largo plazo deben incluir datos de al menos 12 meses. Para el PQTm los requerimientos son un poco menos estrictos,

puesto que para los estudios a largo plazo se requiere en el momento del envío del dossier o del APIMF que éstos cubran un mínimo de 6 meses, igual que para los estudios en condiciones aceleradas.

Los estudios de estabilidad a largo plazo deben continuarse hasta el final del periodo de reensayo propuesto, y en el caso de que en el dossier se aporten datos de lotes piloto o de menos de tres lotes comerciales, el fabricante debe comprometerse a realizar un estudio de estabilidad para tres lotes adicionales comerciales (o a realizar la estabilidad en lotes adicionales comerciales hasta que el número total sea de tres).

Finalmente, la Directriz ICH Q1D hace recomendaciones sobre el uso de estudios reducidos de estabilidad. Estos estudios reducidos están diseñados de tal manera que no se analizan todas las muestras para todos los parámetros en todos los tiempos del estudio. Sin embargo este tipo de estudios debe justificarse y deben ser capaces de predecir adecuadamente el periodo de reensayo.

c) Condiciones de conservación del API:

Los fabricantes avalan el periodo de reensayo propuesto en el dossier a partir de los estudios de estabilidad formales, pero además, deben establecer y proponer unas condiciones de conservación para el API que se reflejarán en su etiquetado, junto con la fecha de reensayo. Estas condiciones deberán estar basadas en la evaluación de la estabilidad del API. De acuerdo con la Directriz ICH Q1A también deben ser acorde con los requerimientos nacionales o regionales y no se permite el uso de declaraciones como “conservar a temperatura ambiente”. En este sentido la Directriz de Estabilidad de la OMS incluye en su apéndice 3 condiciones de conservación recomendadas en función de la estabilidad que haya demostrado el API en los estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo.

La OMS reconoce las siguientes declaraciones de temperatura en el etiquetado:

- “*No conservar por debajo de 25°C*”: cuando se haya demostrado que el API es estable a $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%$ HR (condiciones aceleradas) y a $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%$ HR (largo plazo) o bien a $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%$ HR (condición intermedia cuando cambio significativo a $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%$ HR) y a $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%$ HR (largo plazo).
- “*No conservar por debajo de 30°C*”: cuando se haya demostrado que el API es estable a $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%$ HR (condiciones aceleradas) y a $30\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%$ HR (largo plazo) o bien a $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%$ HR (condición aceleradas) y a $30\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%$ HR (largo plazo).
- “*Conservar en nevera (de 2°C a 8°C)*”: cuando se haya demostrado que el API es estable a $5\pm 3^{\circ}\text{C}$.
- “*Conservar en el congelador*”: cuando se haya demostrado que el API es estable a $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Además de indicar estas declaraciones de temperatura en el etiquetado, las condiciones de conservación del API deben incluir, cuando proceda, declaraciones adicionales respecto de la humedad y la luz. La Directriz de calidad del PQTm da pautas respecto de la declaración “proteger de la luz”, tal y como se indica anteriormente en el apartado de los estudios de estabilidad forzados, y la Directriz de estabilidad de la OMS señala que debe indicarse en el etiquetado “proteger de la

humedad” cuando sea necesario en los casos en los que el API haya mostrado inestabilidad en condiciones aceleradas a 40°C/75% HR o cuando el API se destine a las zonas climáticas III o IV pero el estudio de estabilidad a largo plazo no se haya realizado a una HR alta de 75% (sino que se haya realizado a 30°C/65% HR).

Por último, la Directriz ICH M4Q especifica tres subsecciones para la sección de estabilidad 3.2.S.7 que se describen a continuación.

- La subsección 3.2.S.7.1 sobre resumen de la estabilidad y conclusiones, debe contener un resumen de los estudios de estabilidad realizados, de los protocolos y de los resultados de los estudios (incluyendo estudios de degradación forzada). También debe incluir las conclusiones respecto de las condiciones de conservación y del periodo de reensayo/ validez propuestos.
- La subsección 3.2.S.7.2 debe incluir los protocolos y compromisos de estabilidad post-autorización. Éstos incluyen, de acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm y cuando proceda, el compromiso de continuar con los estudios de estabilidad remitidos en el dossier hasta el final del periodo de reensayo propuesto así como el compromiso de realizar un estudio de estabilidad en 3 lotes industriales. Los protocolos de los estudios de estabilidad deben remitirse en el dossier y, de acuerdo con esta directriz, deben incluir como mínimo los siguientes parámetros: (i) número de los lotes y tamaños, (ii) métodos analíticos físicos, químicos, microbiológicos o biológicos, (iii) criterios de aceptación, (iv) referencias de los métodos analíticos, (v) descripción del envase, (vi) frecuencia de ensayo (vii) descripción de las condiciones de conservación y (viii) otros parámetros específicos aplicables para el API.

La Directriz de calidad del PQTm también indica que el fabricante debe comprometerse en el dossier (aportando un compromiso firmado y fechado) a someter un lote de API de producción al estudio de estabilidad cada año (salvo que no se produzca ningún lote de API ese año).

La Directriz de calidad del PQTm también indica que cualquier diferencia entre el protocolo de estabilidad de los lotes primarios (es decir, de los que se incluyen en el dossier) y de los lotes post-autorización debe ser justificada.

- La subsección 3.2.S.7.3 debe incluir los resultados (en forma de tablas, gráficos o de descripción) de todos los estudios de estabilidad, incluyendo los de degradación forzada, junto con información relativa a los procedimientos analíticos utilizados para generar los resultados de estabilidad. La Directriz de calidad del PQTm añade que la información de los estudios de estabilidad debe contener detalles como las condiciones de temperatura y HR del estudio, el número de lote, el tamaño de lote, el envase del lote y las frecuencias de ensayo con resultados así como aquellas para las que aún no se dispone de resultados. Esta directriz también señala que los resultados de los estudios de estabilidad deben indicarse de forma numérica para los ensayos cuantitativos y que la discusión del solicitante debe basarse en la observación de los resultados (no debiéndose solo indicarse “todos los ensayos cumplen con las especificaciones”). El solicitante deberá señalar también cualquier tendencia en los resultados e incluir rangos de resultados en la discusión y deberán indicarse también los procedimientos analíticos empleados.

d) *Requisitos de la Guía de Precalificación del 2005:*

Resultados y discusión

La sección 2 de la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 incluía en su sección 2.7 de estabilidad unos requisitos muy similares a los de la actual Directriz de calidad del PQTm en cuanto a los estudios de degradación forzada.

Respecto de los estudios de estabilidad formales, esta guía del 2005 ya establecía la preferencia de que todos los estudios a largo plazo para los APIs fuesen realizados a $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\% \text{HR}$ antes del final de julio 2006. En esta guía del 2005 se hacía también referencia las directrices ICH de estabilidad y los datos mínimos requeridos de estabilidad a largo plazo en el momento del envío del dossier eran 12 meses.

4.3. Análisis de las deficiencias encontradas en los APIMFs por sección y subsección del CTD

En este estudio se recogieron 6421 deficiencias de calidad del API de un total de 182 cartas de deficiencias enviadas tras la primera evaluación de los APIMFs. El número medio de deficiencias encontradas por APIMF fue de 35.3 (desviación estándar: 12.4) y la mediana fue 35 (rango: 9-77 deficiencias).

Aunque siempre se espera que en cada expediente o dossier remitido a una autoridad reguladora, o en este caso al PQTm de la OMS, se encuentren deficiencias (raro, si no imposible, es que los evaluadores no hagan ninguna observación y no requieran ninguna aclaración), el número medio de deficiencias por APIMF en nuestro estudio se considera elevado. La razón es que estas deficiencias son solamente aquellas relativas a la información de un solo API proporcionada en un solo APIMF por su titular. Pero para precalificar un medicamento (es decir el producto que llegará finalmente al paciente) puede que haya varios APIMFs involucrados (por ejemplo en el caso de terapias combinadas que implican varios APIs, o bien de que se presenten varias fuentes de principio activo para un mismo medicamento), y es necesario además evaluar la parte de calidad del API relativa a cómo éste es recontrolado por el fabricante del producto terminado, así como la calidad del producto terminado y su seguridad y eficacia.

Puesto que el número de deficiencias por APIMF encontrado en el estudio se consideró alto, decidimos analizarlas de distintas maneras. A continuación presentamos el análisis de las deficiencias recogidas en los APIMFs del estudio según su contenido, primero clasificadas por sección del CTD y después por subsección del CTD. Por último analizaremos uno a uno los grupos de deficiencias comunes clasificados por subsección del CTD.

4.3.1. Análisis de las deficiencias encontradas en los APIMFs por sección del CTD

Para estudiar qué tipo de deficiencias de calidad fueron recogidas en los APIMFs del estudio, se decidió en un primer momento ver su distribución relativa en función de su contenido y de las distintas secciones de la sección 3.2.S del Módulo 3 del CTD.

Estos datos se muestran a continuación en la Tabla 4-18.

Sección del CTD	3.2.S.1	3.2.S.2	3.2.S.3.	3.2.S.4.	3.2.S.5	3.2.S.6	3.2.S.7
Número de deficiencias del APIMF por sección del CTD (mediana y rango)	1 (0-4)	18 (2-66)	5 (0-14)	4 (0-17)	1 (0-6)	0 (0-5)	3 (0-11)
Deficiencias del APIMF por sección del CTD (media y desviación estándar)	0.9 (0.9)	19.4 (9.2)	5.0 (2.7)	4.8 (3.5)	1.1 (1.2)	0.6 (0.9)	3.5 (1.9)
Deficiencias del APIMF por sección del CTD con respecto al número total de deficiencias (%)	2.5%	55.0%	14.2%	13.6%	3.1%	1.8%	9.9%

Tabla 4-18: Número de deficiencias observadas en los APIMFs en función de la sección del CTD

Tal y como se observa en la Tabla 4-18, las deficiencias no se distribuyeron de manera uniforme a lo largo de las distintas secciones del CTD para el API. La mediana, la media y el porcentaje de deficiencias muestran que el contenido de las deficiencias estuvo concentrado principalmente en la sección 3.2.S.2 pero también en las secciones 3.2.S.3, 3.2.S.4 y 3.2.S.7.

El que no se distribuyesen por igual las deficiencias en las secciones del CTD era algo esperable, puesto que aunque todas las secciones se consideran importantes para avalar la calidad del API, lógicamente algunas secciones del CTD, como las secciones 3.2.S.1, 3.2.S.5 y 3.2.S.6, son menos extensas que otras, por lo que por fuerza el número de deficiencias encontradas en ellas es menor (entre el 1.8% y el 3.1% de las deficiencias totales):

- Tal y como se explica en el apartado 4.2 de esta tesis, la **sección 3.2.S.1** (Información General) del CTD solamente contiene información general del API incluyendo su nomenclatura, su estructura y sus propiedades físico-químicas generales. Se trata por tanto de una sección que no es muy extensa en documentación y esto puede explicar el que en media, se encontrase una sola deficiencia en esta sección por APIMF (Tabla 4-18).
- La **sección 3.2.S.5** (Estándares o materiales de referencia) del CTD contiene información relativa a los estándares o materiales de referencia primarios y secundarios que se han utilizado para generar los datos del expediente, y se trata también de una sección poco extensa. La información que contiene es de hecho relativamente corta cuando los estándares de referencia primarios empleados por el fabricante hayan sido adquiridos en una de las farmacopeas oficialmente reconocidas por el PQTm ya que solamente es necesario indicar el número de lote del estándar de referencia para el API. Si el estándar de referencia primario está producido internamente, entonces debe aportarse más información pero se tratará solamente de los estudios para su caracterización y de un certificado analítico. En cuanto al estándar de referencia secundario, debe aportarse información tal y como el certificado de análisis y el espectro infrarrojo (IR) para demostrar que ha sido caracterizado adecuadamente frente al estándar de referencia primario. También se debe incluir información sobre los estándares empleados para las impurezas, que por lo general consiste en certificados de análisis. Por tanto esta sección no es tampoco demasiado

extensa, y esto puede justificar el bajo número de deficiencias (en media una deficiencia por APIMF) que se encontraron (Tabla 4-18).

- Por último, la **sección 3.2.S.6** (Sistema de cierre/ envase) del CTD también es una sección poco extensa (sobre todo para los APIs no estériles, que constituyeron nuestro estudio), ya que contiene únicamente una descripción de los envases del API, incluyendo sus materiales de acondicionamiento primarios y secundarios así como sus especificaciones. Esta sección también suele incluir una copia del etiquetado para el API. El que la documentación de esta sección no sea muy extensa también puede justificar el que el número de deficiencias fuese bajo (Tabla 4-18).

Por tanto, sin perjuicio de que puedan darse deficiencias en las tres secciones 3.2.S.1, 3.2.S.5 y 3.2.S.6 y de que cuando se den estas deficiencias puedan ser consideradas como críticas (por ejemplo, es crítico que los estándares de referencia sean adecuados, puesto que condicionan todos los resultados analíticos), es normal que su número por APIMF fuese en media menor al observado en las demás secciones ya que la información que contienen estas secciones del CTD es limitada.

Pasemos a ver ahora las secciones del CTD para las que se encontró un mayor número de deficiencias de acuerdo con la Tabla 4-18, y que además son más extensas en cuanto a cantidad de información en el dossier. Éstas son las secciones 3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.S.4 y 3.2.S.7.

- Más de la mitad de las deficiencias totales estuvieron relacionadas con la **sección 3.2.S.2** (Fabricación del API). De hecho todos los APIMFs presentaron al menos una deficiencia en esta sección 3.2.S.2 tal y como se observa en los valores de rango de la Tabla 4-18, a diferencia de las demás secciones donde el límite en el rango inferior fue 0. Además, en la Tabla 4-18 también puede apreciarse que las deficiencias de la sección 3.2.S.2 fueron las más frecuentes (19.4 por APIMF en media con una desviación estándar de 9.2) y llegaron a encontrarse hasta 66 deficiencias por APIMF en esta sección.

Tal y como se refleja en el apartado 4.2.2. de esta memoria, la sección de fabricación del API (3.2.S.2) de un APIMF es muy extensa en contenido y documentación: contiene una descripción detallada del proceso de fabricación con todos los materiales empleados, y sus calidades, así como los controles en proceso y controles de los intermedios. Esto puede explicar en parte que haya tantas deficiencias relacionadas con esta sección. Pero sobre todo, esta sección se considera crítica por su contenido. La mayor parte del contenido de la sección 3.2.S.2 es de hecho confidencial para el fabricante del producto terminado (es decir, que la mayoría de los datos se ubican en la parte cerrada del APIMF) que normalmente únicamente conoce por la parte abierta los lugares de fabricación y un breve esquema del proceso de fabricación. En la parte 3.2.S.2, además de aportarse los datos sobre los lugares de fabricación y control del API, el fabricante describe cómo va a fabricar el API, a partir de qué materiales de partida (fabricados por proveedores específicos), mediante qué etapas de fabricación e intermedios y define la escala del proceso. Estos datos permiten por tanto conocer el proceso de producción del API al que se compromete el fabricante (una vez aceptado el APIMF, el fabricante deberá siempre emplear el proceso descrito y cualquier cambio en el futuro deberá ser autorizado) y si el API se produce de manera adecuada y consistente.

Además, en la sección 3.2.S.2 se aporta un listado y se detallan las especificaciones (y por tanto las calidades) de todos los materiales que se emplean en la fabricación del API, ya sean materiales

de partida, disolventes, catalizadores o reactivos, porque su calidad puede tener un impacto en el API final, por ejemplo en cuanto a su contenido en impurezas.

La sección 3.2.S.2 de un APIMF requiere por lo tanto de un estudio detallado por parte de los evaluadores ya que tiene un impacto sobre todas las demás secciones y permite determinar la seguridad del principio activo en cuanto a su contenido en impurezas.

Es lógico por tanto que más de la mitad de las deficiencias recogidas en nuestro estudio estuviesen relacionadas con contenidos de la sección 3.2.S.2 puesto que esta extensa sección determina la eficacia y la seguridad del API: es decir cómo se obtiene el API (incluida su forma polimórfica) y cuáles son sus impurezas potenciales. A partir de las impurezas potenciales, se identificará cuáles son las que realmente están presentes en el API y eso determinará los métodos analíticos que deberán ser empleados (cuando se libere el API pero también a lo largo de su periodo de reensayo o de su periodo de validez) para que las impurezas, que no tienen ningún beneficio terapéutico, estén a niveles aceptablemente bajos.

- Los datos incluidos en esta sección 3.2.S.2 tendrán por tanto un impacto en otras secciones críticas, como son la sección de caracterización del API (3.2.S.3) y las de su control (3.2.S.4) y estabilidad (3.2.S.7) que contuvieron cada una entre un 9.9% y un 14.2% de las deficiencias totales. Estas secciones son también extensas en documentación y se consideran críticas porque el fabricante avala en ellas que aquellas propiedades del API que determinan su eficacia y seguridad son reproducidas de manera consistente a lo largo de cada ciclo de fabricación y se mantienen a lo largo de la vida del API. Para este objetivo los fabricantes deben tener una especificación y métodos adecuados para el API que permitan controlarlo cuando se libera cada lote y a lo largo del periodo de reensayo. Los métodos analíticos deben por tanto estar convenientemente validados y deben ser capaces de detectar aquellas impurezas susceptibles de aparecer en el API, ya sean residuos del proceso de fabricación, sustancias relacionadas o bien productos de degradación.

Por tanto, la mayor parte de las deficiencias del estudio, cuando no estuvieron relacionadas con la fabricación (55.0%) estuvieron relacionadas con la caracterización del API, sus especificaciones, los métodos analíticos y la estabilidad (37.7%).

4.3.2. Análisis de las deficiencias encontradas en los APIMFs por subsección del CTD y patrón de las deficiencias

Cuando las deficiencias del estudio fueron clasificadas en función de su contenido y de la subsección del CTD (tal y como se indica en la Tabla 3-1), se obtuvo el siguiente patrón de la distribución de las deficiencias, es decir el porcentaje del número de deficiencias por subsección del CTD respecto del total de deficiencias observado, que se recoge en la Figura 4-4:

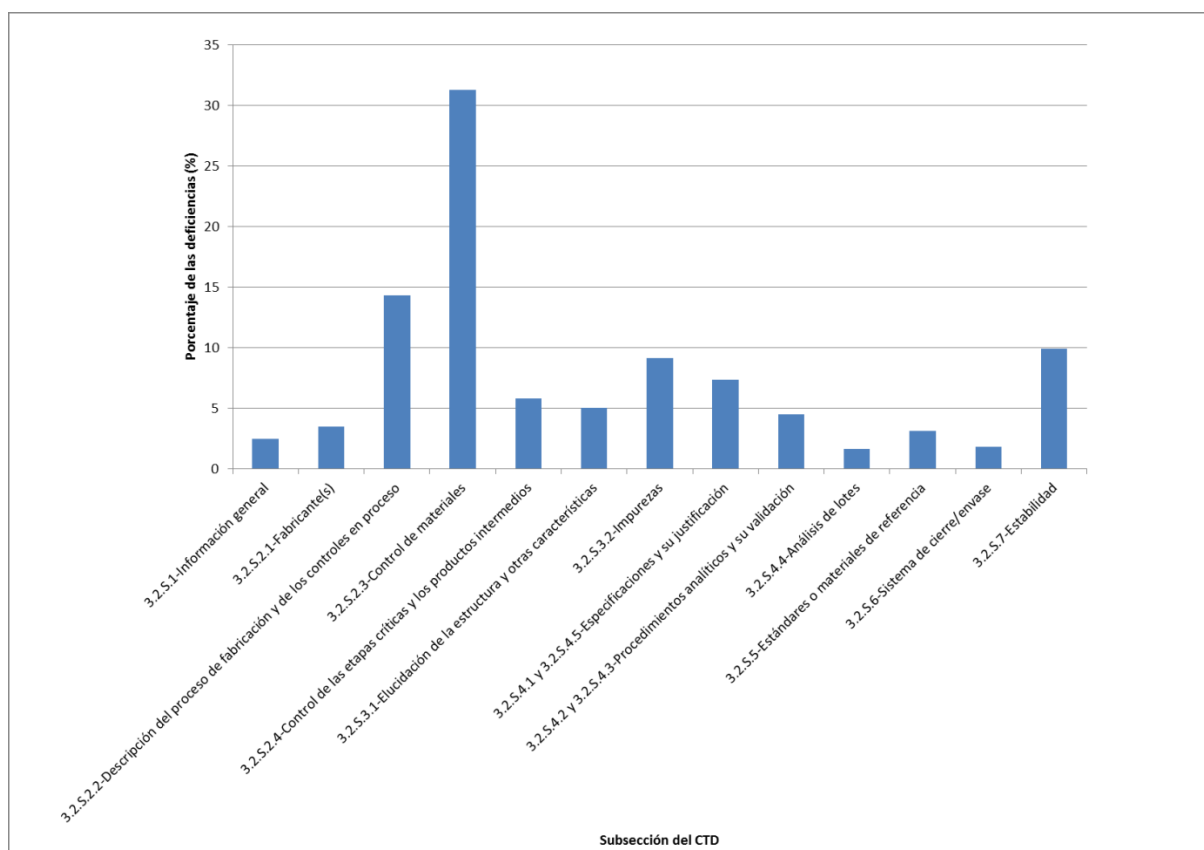


Figura 4-4- Porcentaje del número total de deficiencias respecto de la subsección del CTD (patrón de las deficiencias)

En este patrón de deficiencias se observa que las deficiencias más frecuentes (más del 30% de las deficiencias totales) estuvieron relacionadas con la subsección 3.2.S.2.3 de control de los materiales. Un 14.3% de las deficiencias totales estuvieron relacionadas con la subsección del proceso de fabricación (3.2.S.2.2) seguidas en número de las subsecciones de estabilidad, impurezas y especificaciones (3.2.S.7, 3.2.S.3.2 y 3.2.S.4.1-4.5).

Las deficiencias representadas en la Figura 4-4 se describirán y analizarán en grupos de deficiencias comunes más adelante en el apartado 4.3.3.

De acuerdo con la Figura 4-4, las 5 subsecciones del CTD más afectadas en cuanto a número de deficiencias en los APIMFs fueron las siguientes:

- *Control de los materiales (3.2.S.2.3): 31.3% de las deficiencias.*

La primera subsección del CTD más afectada en cuanto a número de deficiencias fue la subsección 3.2.S.2.3.

La mayoría de estas deficiencias fueron debidas a la falta de información sobre los materiales de partida, en cuanto a su fabricación, proveedores y calidad. Esta información, que en muchos casos es

difícil de obtener para los fabricantes de los APIs, es crítica para que los evaluadores puedan verificar que las posibles impurezas derivadas de los materiales de partida están completamente controladas. Además, en más de un tercio de los APIMFs incluidos en nuestro estudio, el material de partida propuesto no se consideró adecuado y se requirió una redefinición del mismo, lo cual, como se explicará más adelante en el apartado 4.3.3 generó muchas más observaciones que fueron contabilizadas en la subsección 3.2.S.2.3.

Además de aquellas deficiencias relacionadas con el material de partida, el resto de deficiencias en la subsección 3.2.S.2.3 estuvieron relacionadas en su mayor parte con especificaciones inadecuadas para el resto de materiales o compuestos empleadas en la fabricación del API incluyendo reactivos y disolventes.

– *Proceso de fabricación del principio activo (3.2.S.2.2): 14.4% de las deficiencias*

La segunda subsección donde se encontraron más deficiencias fue la subsección 3.2.S.2.2.

La mayor parte de estas deficiencias fueron debidas a una inadecuada descripción del proceso de fabricación del API. Una descripción incompleta del proceso de fabricación impide a los evaluadores estudiar qué impurezas se introducen o se forman en el proceso y cuáles son las propiedades físicas del API al final del proceso.

– *Estabilidad (3.2.S.7): 9.9% de las deficiencias*

La tercera sección donde se encontraron más deficiencias fue el conjunto de las subsecciones de estabilidad.

Las deficiencias a nivel de la estabilidad del API estuvieron relacionadas principalmente con el periodo de reensayo propuesto por los solicitantes, que en muchos casos no podía aceptarse por no estar debidamente avalado por los estudios de estabilidad. Además, tal y como veremos en el apartado 4.3.3, en la mayoría de los APIMFs no se propuso unas condiciones de conservación o bien las condiciones propuestas no fueron las adecuadas en relación con la zona climática donde el producto iba a ser comercializado.

– *Impurezas (3.2.S.3.2): 9.1% de las deficiencias*

La cuarta subsección más afectada en cuanto a número de impurezas fue la de impurezas 3.2.S.3.2.

Muchas de estas deficiencias reflejaron que en la mayoría de los APIMFs no había una discusión suficiente respecto de las posibles impurezas derivadas del proceso de síntesis del API descrito en el APIMF y que el perfil de impurezas no estaba completamente establecido. La presencia o no de impurezas en el API determina si se requieren o no ensayos y límites específicos para las mismas en la especificación del API.

– *Control del principio activo (3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.5): 7.4% de las deficiencias*

Las deficiencias relativas a la especificación para principio activo propuesta por el fabricante fueron el quinto grupo de deficiencias más frecuente.

En su mayoría se debieron a que los límites propuestos para las impurezas (incluidos los disolventes residuales) no eran satisfactorios de acuerdo con los requerimientos internacionales o bien por que la especificación se consideraba incompleta.

4.3.3. Análisis de las deficiencias individuales

Las deficiencias fueron clasificadas por subsección del CTD (en función de su contenido) y cuantificadas. Además, dentro de cada subsección del CTD, las deficiencias fueron clasificadas en función de su contenido o del requerimiento específico, estableciéndose grupos de deficiencias comunes y cuantificándose. También fue cuantificada la frecuencia de cada grupo de deficiencias comunes respecto de la subsección del CTD correspondiente y respecto del número total de deficiencias. Los resultados se observan en la Tabla 4-19 que se muestra a continuación:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
3.2.S.1	La información respecto de las propiedades generales del API no se aportó o no estaba suficientemente detallada.	133	84.2	2.1
	Otras	25	15.8	0.4
3.2.S.2.1	No se aportaron una autorización de fabricación válida o un certificado GMP.	103	46.0	1.6
	No se aportó información respecto de los bloques de fabricación específicos responsables de la producción del API dentro del lugar de fabricación.	91	40.6	1.4
	Otras	30	13.4	0.5

Continuación de la Tabla 4-19:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
3.2.S.2.2	<p>La información respecto del proceso de fabricación del API estaba incompleta. Por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -El proceso de fabricación no estaba suficientemente detallado o bien el diagrama de flujo con el esquema de la síntesis no incluyó las formas moleculares, pesos, estructuras químicas de los materiales de partida e intermedios o el uso de reactivos, catalizadores o disolventes en cada etapa. -Los disolventes empleados no fueron identificados claramente en el proceso. -El tamaño máximo de lote y la escala de fabricación no se declararon de manera inequívoca. - No se declaró si los lotes del API podían ser mezclados ni se confirmó que antes de la mezcla cada lote tenía que ser analizado de manera individual y cumplir las especificaciones del API. -No se declararon de manera inequívoca ni se describieron etapas adicionales como trituración y micronización del API. -No quedó claro si había procesos alternativos de fabricación para el API. 	441	47.8	6.9

Continuación de la Tabla 4-19:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
	No se declaró de manera inequívoca si existían procesos de recuperación de materiales o se identificaron deficiencias relativas a esas prácticas.	301	32.6	4.7
	No se declaró de manera inequívoca o se describieron claramente procesos de reprocesado o de retrabajo del API o de sus intermedios.	107	11.6	1.7
	Otras	73	7.9	1.1

Continuación de la Tabla 4-19:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
3.2.S.2.3	<p>La información aportada respecto de la calidad del material de partida del API no estaba suficientemente detallada o la calidad del material de partida no era satisfactoria. Por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La información respecto del material de partida del API no se aportó. -El material de partida del API era demasiado complejo y se requirió una redefinición. -La información respecto de la preparación del material de partida del API (incluidos los disolventes y reactivos empleados) no estaba suficientemente detallada o no se aportó. -No se discutió adecuadamente el arrastre hasta el API final de impurezas, reactivos o disolventes procedentes del proceso de fabricación del material de partida del API. -La especificación para el material de partida del API no se consideró satisfactoria. Por ejemplo no incluía ensayos de identificación o límites para el contenido, impurezas no especificadas o impurezas totales. 	1436	71.5	22.4
	Las especificaciones para materias primas, disolventes y reactivos no se consideraron adecuadas.	372	18.5	5.8

Continuación de la Tabla 4-19:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
	Las especificaciones para materiales recuperados como, por ejemplo, disolventes orgánicos recuperados, no se consideraron adecuadas.	171	8.5	2.7
	Otras	29	1.4	0.5
3.2.S.2.4	No se aportaron especificaciones para los intermedios aislados o éstas no se consideraron adecuadas (por ejemplo, respecto de los límites para impurezas o porque no contenían ensayos y límites para la valoración o la pureza).	201	53.6	3.1
	No se identificaron tiempos de espera para los intermedios o éstos no fueron justificados adecuadamente.	47	12.5	0.7
	No se describieron controles en proceso o no se justificaron adecuadamente.	36	9.6	0.6
	Las etapas críticas no se identificaron adecuadamente.	31	8.3	0.5
	Otras	60	16.0	0.9
3.2.S.3.1	La información sobre el polimorfismo o pseudo-polimorfismo del API no estaba suficientemente detallada.	195	60.4	3.0
	La información sobre la isomería/estereoquímica no estaba suficientemente detallada.	47	14.6	0.7

Continuación de la Tabla 4-19:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
	No se aportó una comparación con el estándar de referencia de una farmacopea reconocida.	32	9.9	0.5
	Otras	49	15.2	0.8
3.2.S.3.2	La discusión aportada respecto de las impurezas potenciales no fue satisfactoria. Por ejemplo: -No se discutió el arrastre hasta el API final de materiales de partida, impurezas, reactivos, disolventes e intermedios procedentes del proceso de fabricación del API. -Las impurezas potenciales no estaban adecuadamente controladas por la especificación y métodos analíticos para el API. -No se discutieron las vías de degradación potenciales del API.	413	70.4	6.4
	No se incluyó una discusión específica respecto de las impurezas genotóxicas.	98	16.7	1.5
	No se investigó en el API la presencia de impurezas potenciales citadas en la(s) monografía(s) de farmacopea.	57	9.7	0.9
	Otras	19	3.2	0.3
3.2.S.4.1 4.5	Los límites propuestos para las impurezas no se consideraron adecuados.	167	35.2	2.6

Continuación de la Tabla 4-19:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
	El formato de la especificación para el API no fue satisfactorio.	96	20.3	1.5
	La especificación para el API no incluyó algunos ensayos y límites.	102	21.5	1.6
	Los límites propuestos para atributos distintos de las impurezas no se consideraron adecuados.	38	8.0	0.6
	Se observaron deficiencias respecto del estándar al que hacía referencia la especificación del API.	34	7.2	0.5
	Otras	37	7.8	0.6
3.2.S.4.2&4.3	La validación de los procedimientos analíticos se consideró insuficiente o no se aportó.	196	67.6	3.1
	La descripción de los procedimientos analíticos no se aportó o no se consideró adecuada.	50	17.2	0.8
	No se aportaron datos de validación cruzada cuando se emplearon métodos internos para controlar APIs descritos en farmacopeas.	18	6.2	0.3
	Otras	26	9.0	0.4

Continuación de la Tabla 4-19:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
3.2.S.4.4	La información sobre los lotes del API no fue satisfactoria (por ejemplo, no se incluyó información respecto del tamaño, el lugar de fabricación o la fecha de fabricación).	55	51.4	0.9
	Se encontraron deficiencias respecto de los resultados analíticos aportados o respecto de las especificaciones incluidas en los certificados analíticos.	38	35.5	0.6
	Otras	14	13.1	0.2
3.2.S.5	La información respecto de los estándares de referencia para el API no se incluyó o se consideró insuficiente.	98	48.8	1.5
	La información respecto de los estándares de referencia para las impurezas no se incluyó o se consideró insuficiente.	62	30.8	1.0
	No se usaron estándares oficiales como estándares primarios de referencia.	32	15.9	0.5
	Otras	9	4.5	0.1
3.2.S.6	Las especificaciones no incluyeron un ensayo de identificación adecuado para el material de acondicionamiento primario en contacto con el API o no se aportaron espectros infrarrojo.	59	50.9	0.9

Continuación de la Tabla 4-19:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
3.2.S.7	No se aportaron evidencias del cumplimiento de los materiales de acondicionamiento primario respecto de los requerimiento alimentarios/farmacéuticos.	19	16.4	0.3
	La descripción de los envases y materiales de acondicionamiento fue insuficiente.	17	14.7	0.3
	Otras	21	18.1	0.3
	No se propusieron unas condiciones de almacenamiento o las condiciones de almacenamiento propuestas no se consideraron aceptables.	173	27.2	2.7
	Los datos de estabilidad aportados no avalaron el periodo de reensayo propuesto o se requirieron datos/información actualizados de estabilidad.	135	21.2	2.1
	Se encontraron deficiencias respecto del protocolo de estabilidad o se requirieron compromisos de estabilidad.	100	15.7	1.6
	Se encontraron deficiencias respecto de los métodos analíticos. Por ejemplo no se aportaron estudios de degradación forzada o no se incluyó la información respecto de los métodos analíticos empleados en los estudios de estabilidad.	89	14.0	1.4

Continuación de la Tabla 4-19:

Subsección del CTD	Deficiencia específica	Número de veces que se encontró la deficiencia específica	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias de la subsección (%)	Porcentaje de la deficiencia específica respecto del número total de deficiencias (%)
	Los resultados de estabilidad no fueron satisfactorios o determinados ensayos no se realizaron durante los estudios de estabilidad.	58	9.1	0.9
	La información respecto de los lotes de estabilidad fue insuficiente. Por ejemplo, se omitieron datos tales como el tamaño de los lotes, certificados analíticos a la liberación, lugar de fabricación, envase o proceso de preparación.	49	7.7	0.8
	Otras	32	5.0	0.5

Tabla 4-19: Descripción de las deficiencias más frecuentes por subsección del CTD

A continuación serán analizados uno o por uno los grupos de deficiencias comunes y su frecuencia en los APIMFs, en el orden en el que se exponen en la Tabla 4-19, y teniendo en cuenta los requerimientos de las directrices internacionales expuestos en el apartado 4.2.2 de esta tesis.

4.3.3.1. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la sección 3.2.S.1

- **Deficiencia común 1:** *La información respecto de las propiedades generales del API no se aportó o no estaba suficientemente detallada.*

Este tipo de deficiencia relacionada con una falta de información respecto de las propiedades generales del API constituyó un 2.1% de las deficiencias totales y un 84.2% de las deficiencias en esta sección (Tabla 4-19).

La frecuencia relativa de este tipo de deficiencia fue baja aunque es importante resaltar que tal y como se explica en el apartado 4.3.1, la subsección 3.2.S.1 contiene una información poco extensa en los APIMFs. Sin embargo, esta deficiencia fue contabilizada 133 veces en el estudio y este resultado sugiere que la mayor parte de los APIMFs presentaron una información incompleta a pesar de que ésta es información general del API que puede obtenerse fácilmente.

Tal y como se explica en el apartado 4.2.2 de esta tesis, es importante que el titular del APIMF exponga en esta sección un resumen de las propiedades generales (físico-químicas y otras) del API, porque éstas son necesarias para desarrollar unas especificaciones adecuadas para el API. Esta información debe estar por tanto disponible para los evaluadores. Además, estas propiedades generales se encuentran en la parte abierta del APIMF y son determinantes para el fabricante de producto terminado que va a emplear el API en su formulación, por lo que esta sección debe estar lo más completa posible.

En la mayoría de los casos, y sobre todo para los APIMFs evaluados a partir del año 2010 esta deficiencia consistió en la ausencia de datos de solubilidad del API en medios tamponados representando el rango fisiológico de pHs. Estos datos de solubilidad comenzaron a requerirse sistemáticamente para todos los APIMFs cuando entró en vigor la Directriz de calidad del PQTm a finales del año 2010, para determinar si el API era altamente soluble, y poder estudiar a qué clase del BCS pertenecía el API. Este fue por tanto, en los años del estudio, un requerimiento nuevo y específico de la Directriz de calidad del PQTm, lo cual explica que esta información no fuese incluida automáticamente en los APIMFs enviados inmediatamente tras la implementación de la directriz, ni por supuesto, antes.

También como parte de esta deficiencia común, se encontraron APIMFs en los que no se incluyeron otras propiedades relevantes del API como la higroscopicidad, el pH, el pKa y el coeficiente de partición.

- **Otras deficiencias:**

En esta categoría se agruparon deficiencias muy poco frecuentes (0.4% de las deficiencias totales, de acuerdo con la Tabla 4-19) relacionadas por ejemplo con errores o erratas en la estructura del API o en la nomenclatura. Aunque este tipo de errores no se considera crítico, es importante que los APIMFs muestren información correcta respecto del API que describen ya que el APIMF es

un documento que va a ser potencialmente empleado por uno o varios fabricantes de producto terminado, y que va a ser actualizado periódicamente.

4.3.3.2. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.2.1

- **Deficiencia común 1:** *No se aportaron una autorización de fabricación válida o un certificado GMP.*

Esta deficiencia constituyó, de acuerdo con la Tabla 4-19, un 1.6% de las deficiencias totales recogidas en los APIMFs del estudio y fue la deficiencia más frecuente de la subsección 3.2.S.2.1. Teniendo en cuenta que esta deficiencia es única en cada APIMF (es decir que puede observarse una vez por cada APIMF o no observarse), afectó a más de la mitad de los APIMFs puesto que se encontró 103 veces en un total de 182 APIMFs.

Esta deficiencia común cubre los casos en los que no se envió la documentación relativa a los lugares de fabricación declarados del API (la autorización de fabricación o el certificado de cumplimiento con las GMPs) pero también cubre los casos en los que el o los documentos fueron remitidos, pero estaba(n) caducado(s).

El requisito de enviar esta documentación, tal y como se explica en el apartado 4.2.2 de esta tesis, está recogido en la Directriz de calidad del PQTm. La autorización de fabricación para la entidad declarada como fabricante del API se solicita en los APIMFs para tener la garantía de que el lugar de fabricación es legal (es decir, debidamente autorizado en el país en el que se encuentra)¹⁶¹. Asimismo, el certificado de cumplimiento con las GMPs, del que algunos fabricantes pueden no disponer, también garantiza que el lugar de fabricación existe y es legal, al margen de que se pueda reconocer a la autoridad que expidió el certificado como garante de las GMPs.

El hecho de que en más de la mitad de los APIMFs no se remitiese esta información puede deberse a un desconocimiento de las directrices específicas de la OMS por parte de los solicitantes puesto que este requerimiento de documentar el lugar de fabricación se refleja explícitamente en la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005 y en la Directriz de calidad del PQTm. A pesar de que este requerimiento no se encuentra como tal en las guías técnicas sobre APIs del foro ICH y de la EMA, estos datos normalmente forman parte del Módulo 1 del CTD (datos administrativos) que normalmente compila el fabricante de producto terminado y esto podría explicar el que los titulares de los APIMFs no los incluyesen en sus APIMFs.

- **Deficiencia común 2:** *No se aportó información respecto de los bloques de fabricación específicos responsables de la producción del API dentro del lugar de fabricación.*

Esta deficiencia común se observó 91 veces en los 182 APIMFs, de acuerdo con la Tabla 4-19, por lo que puede decirse que se recogió en casi la mitad de los APIMFs del estudio.

¹⁶¹ Organización Mundial de la Salud. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs). Segunda Edición, 2011. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44576/1/9789241501453_eng.pdf (Marzo de 2016)

Tal y como se ha comentado previamente en el apartado 4.2.2, éste es un requerimiento específico del PQTm reflejado en la Directriz de calidad del PQTm, pero que no se incluye explícitamente en las guías ICH y de la EMA para el contenido del dossier en la parte del API, ya que este aspecto suele más bien evaluarse durante las inspecciones que las autoridades reglamentarias realizan a los lugares de fabricación.

El motivo de este requerimiento específico de la Directriz de calidad del PQTm es que se ha constatado que un mismo lugar de fabricación para un API puede incluir bloques o unidades que fabriquen con distintas calidades por trabajar en distintas condiciones de garantía de calidad o por fabricar de manera distinta a lo descrito en el APIMF. Por ese motivo, si no se incluyen en la subsección 3.2.S.2.1 de los APIMFs los datos de los bloques de fabricación específicos para el API dentro del lugar de fabricación, se comunica a los titulares que, o bien declaren los bloques y unidades específicas de fabricación del API o bien de lo contrario son informados de que en caso de una inspección por parte del PQTm, todos los bloques del lugar de fabricación que fabriquen el API serán inspeccionados.

Este aspecto de la Directriz de calidad del PQTm, tiene su continuidad en las directrices del PQTm para presentar modificaciones o variaciones al dossier una vez que el APIMF ha sido aceptado. De hecho, una vez que se acepta un APIMF, la guía de variaciones de los APIMFs recoge la adición de nuevos bloques o unidades dentro del lugar de fabricación para producir el API como una tipo de variación (es decir, que requiere ser notificada al PQTm), en la que ha de demostrarse, entre otras condiciones, que el nuevo bloque o unidad está cubierto por el mismo sistema de garantía de calidad que los bloques/unidades aceptados^{162,163}.

Éste fue por tanto un requerimiento específico del PQTm reflejado en la Directriz de calidad del PQTm, y esto podría explicar la presencia de esta deficiencia en los APIMFs que fueron enviados antes o inmediatamente después de la implementación de esta directriz en noviembre de 2010.

– Otras deficiencias:

En la subsección 3.2.S.2.1 se recogieron en los APIMFs del estudio otras deficiencias variadas menos frecuentes (constituyendo un 13.4% de la subsección y un 0.5% de las deficiencias totales, de acuerdo con la Tabla 4-19) como, por ejemplo, confirmación de que el mismo proceso de fabricación descrito en el APIMF aplicaba a varios lugares de fabricación declarados o bien aclaraciones respecto de los datos del lugar de fabricación que figuraban en la subsección.

¹⁶² Organización Mundial de la Salud. WHO Guidelines on variations to a prequalified product. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 981, Anexo 3. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js20174en/> (Marzo de 2016)

¹⁶³ Organización Mundial de la Salud. Prequalification Team-Medicines. Guidance on Amendments to an Active Pharmaceutical Ingredient Master file (APIMF) submitted in support of a Prequalified Pharmaceutical Product (FPP) or Prequalified Active Pharmaceutical Ingredient (API). Junio de 2014. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/API/Amendment_guidance_9March2013.pdf (Marzo de 2016)

4.3.3.3. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.2.2

- **Deficiencia común 1: *La información respecto del proceso de fabricación del API estaba incompleta.***

De acuerdo con la Tabla 4-19, casi la mitad de las deficiencias relativas a la sección 3.2.S.2.2 (es decir, un 47.8% correspondiente a las 441 veces en las que se encontró esta deficiencia) fueron debidas a que la información sobre el proceso de fabricación en el APIMF estaba incompleta. Además, esta deficiencia fue la segunda deficiencia más frecuente encontrada en los APIMFs del estudio (6.9% de las deficiencias totales de acuerdo con la Tabla 4-19).

Es importante que la información sobre el proceso de fabricación del API de la subsección 3.2.S.2.2 de los APIMFs sea lo más completa posible, porque el fabricante se compromete a este proceso descrito para todos los futuros lotes de API una vez que el APIMF sea aceptado, y por tanto esta información debe poder ser evaluada adecuadamente. Además, todos los detalles descritos del APIMF se consideran aceptados una vez que el APIMF ha sido aceptado y serán tenidos en cuenta por los inspectores en posibles inspecciones.

Este grupo de deficiencias tuvo que ser resumido en nuestro estudio de una manera genérica a modo de ejemplos, porque abarcaba múltiples situaciones difíciles de categorizar en una deficiencia más específica en las que la información sobre el proceso de fabricación del API (tal y como se requiere en las distintas directrices) se considera incompleta. A continuación se explican los diferentes ejemplos que cubren la mayor parte de las deficiencias individuales agrupadas en esta deficiencia común de los APIMFs.

- **Ejemplo 1: *El proceso de fabricación no estaba suficientemente detallado o bien el diagrama de flujo con el esquema de la síntesis no incluyó las formas moleculares, pesos, estructuras químicas de los materiales de partida e intermedios o el uso de reactivos, catalizadores o disolventes en cada etapa.***

Tal y como se señala en el apartado 4.2.2 de esta tesis, los datos del proceso de fabricación son requeridos en la subsección 3.2.S.2.2 de los APIMFs de acuerdo con las distintas directrices para APIs y con la Directriz ICH M4Q sobre la organización del CTD. Estas directrices indican que es necesario incluir un diagrama de flujo del proceso sintético que incluya fórmulas moleculares, pesos, rango de rendimientos, las estructuras químicas (reflejando la estereoquímica) de los materiales de partida, intermedios, reactivos y el API final, etc. así como una descripción detallada del proceso de fabricación incluyendo las cantidades de todas las materias primas empleadas.

Es importante que se incluya el diagrama de flujo del proceso de fabricación porque va a permitir a los evaluadores visualizar rápidamente el proceso de síntesis del API así como identificar desde el primer momento cuáles son los posibles puntos críticos y cuáles son las posibles impurezas que se van a introducir en el proceso. También es importante que el proceso de fabricación se describa de forma detallada, para que los evaluadores conozcan exactamente cómo se sintetiza el API y esta información pueda ser más adelante confirmada por los inspectores (si se considera necesario). Además, todos los detalles incluidos en el APIMF se considerarán aceptados una vez que el APIMF sea aceptado, por lo que los

evaluadores deben poder acceder a los aspectos más críticos del proceso de fabricación. Puesto que la información que se incluye en esta subsección tiene al final una repercusión en prácticamente todas las secciones del CTD, debe estar lo más clara y completa posible.

A pesar de que la información que debe contener la subsección 3.2.S.2.2 y la necesidad de que esta información (diagrama de flujo y descripción completos) sea aportada por los solicitantes se explicita claramente en la Directriz ICH M4Q y en la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMAs (ambas publicadas en los años anteriores al envío de los APIMFs del estudio al PQTm), este tipo de deficiencia fue muy frecuente en los APIMFs del estudio, para APIs descritos o no en monografías de farmacopeas oficiales reconocidas (por lo que no puede atribuirse esta deficiencia a la aplicación de los criterios reducidos para APIs farmacopeicos de la Guía de precalificación del 2005).

La presencia de este tipo de deficiencias en los APIMFs podría más bien atribuirse al nivel de conocimiento de las guías internacionales. También podría atribuirse a la falta de experiencia en recopilar DMFs por parte de algunos de los titulares de los APIMFs del estudio. Podría ser éste el caso de titulares de APIMFs y fabricantes de APIs con poca experiencia en países ICH, en donde la parte cerrada del DMF (con los datos completos del proceso de fabricación) es exigida y estudiada por las autoridades desde hace años. Recordemos que tal y como se ha explicado en la introducción de esta tesis, existen muy pocas autoridades reglamentarias que evalúen DMFs completos, y éstas se encuentran principalmente en países desarrollados. Quizás por tanto una parte de los titulares que enviaron los APIMFs del estudio al PQTm no tuvieran mucha experiencia con las SRAs de estos países.

- **Ejemplo 2: *Los disolventes empleados no fueron identificados claramente en el proceso.***

Este es otro ejemplo de deficiencia frecuente encontrada en los APIMFs relacionada con una información incompleta del proceso de fabricación del API. En este tipo de deficiencia, los evaluadores observaron que, a pesar de que el proceso de fabricación estaba supuestamente descrito de manera detallada en la subsección 3.2.S.2.2 junto con la identificación de los disolventes que se empleaban en las distintas etapas, en otras secciones del APIMF se mencionaban otro(s) disolvente(s) empleado(s) en el proceso de fabricación del API cuyo uso en el proceso no había sido declarado. Por ejemplo el evaluador pudo encontrarse con que existía como parte de las especificaciones del API un control para residuos de disolventes no declarados en la subsección 3.2.S.2.2 o bien dichos disolventes no declarados habían sido tenidos en cuenta en la validación de los métodos analíticos (es decir que por ejemplo el procedimiento analítico para disolventes residuales había sido también validado para estos disolventes no declarados, de acuerdo con los informes de validación incluidos en la subsección 3.2.S.4.3).

En estos casos, los evaluadores solicitaron al fabricante una aclaración sobre el uso de esos disolventes en el proceso de fabricación del API, ya que a veces puede ocurrir que el disolvente no declarado haya sido omitido accidentalmente de la descripción de la síntesis del API. Sin embargo deben declararse todos los disolventes empleados en el proceso, y los evaluadores deben controlar que su calidad sea adecuada para el uso al que está destinado. Por eso si existe un disolvente que no ha sido identificado como parte del proceso del API, el fabricante debe aclarar la situación y además debe aportar en la sección de control de materiales especificaciones adecuadas para el mismo.

En muchos casos esta situación es debida a que el disolvente en cuestión se empleaba en un proceso de fabricación del API empleado anteriormente que ya no se utiliza. En otros casos esta situación puede darse porque el disolvente en cuestión sea en realidad un residuo de la preparación del material de partida. Los materiales de partida también pueden arrastrar residuos de disolventes que se hayan empleado en su síntesis, pero lógicamente esto debe ser aclarado por el fabricante e indicado en la subsección del material de partida 3.2.S.2.3 y en la sección de impurezas, donde debe discutirse el origen de todas las impurezas potenciales.

Este tipo de deficiencia denota una falta de experiencia por parte de los solicitantes en la preparación de DMFs para SRAs y quizás también una falta de comunicación entre los departamentos de Fabricación y los de Registro de las compañías farmacéuticas (que se encargan de compilar los APIMFs), más que una voluntad de ocultar información. También puede denotar una falta de conocimiento (por parte de los titulares de los APIMFs) de la necesidad de aportar una información sobre todos los disolventes empleados en la fabricación de los materiales de partida, ya que éstos también pueden ser arrastrados al API final. Este aspecto será discutido con más detalle en la explicación de las deficiencias respecto de los materiales de partida encontradas en la subsección 3.2.S.2.3 de los APIMFs.

- **Ejemplo 3: *El tamaño máximo de lote y la escala de fabricación no se declararon de manera inequívoca.***

Esta deficiencia también fue habitual en los APIMFs del estudio, como parte de la deficiencia general de falta de información sobre el proceso de fabricación del API. En numerosos APIMFs, a pesar de que se aportó la información sobre el proceso de fabricación, no se definió de manera clara e inequívoca el tamaño máximo de lote del API.

Es necesario, tal y como se indica en el apartado 4.2.2 de esta tesis, que el fabricante defina claramente en la subsección 3.2.S.2.2 la escala a la que va a fabricar y para la cual tiene, en principio, experiencia. Saber cuál es tamaño de lote que el fabricante pretende comercializar (o lote comercial) permite por una parte, evaluar si los datos incluidos en el dossier avalan que se acepte ese tamaño de lote. Estos datos en el dossier (es decir, los datos de análisis de lotes, incluyendo el contenido de impurezas y datos de lotes de estabilidad) deben ser como mínimo de lotes piloto, o sea de lotes representativos que tengan un tamaño que sea como mínimo un 10% del lote industrial. Además, es necesario conocer el lote máximo de tamaño comercial porque cualquier cambio en el tamaño de lote una vez que el APIMF sea aceptado, requiere de una notificación o variación por parte del titular que deberá ser estudiada para su posterior aceptación por parte del PQTm, en la que se requieren datos que demuestren que el cambio en la escala de fabricación no afecta a la calidad del API final ^{164,165}.

¹⁶⁴ Organización Mundial de la Salud. WHO Guidelines on variations to a prequalified product. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 981, Anexo 3. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js20174en/> (Marzo de 2016)

¹⁶⁵ Organización Mundial de la Salud. Prequalification Team-Medicines. Guidance on Amendments to an Active Pharmaceutical Ingredient Master file (APIMF) submitted in support of a Prequalified Pharmaceutical Product (FPP) or Prequalified Active Pharmaceutical Ingredient (API). Junio de 2014. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/API/Amendment_guidance_9March2013.pdf (Marzo de 2016)

Este tipo de deficiencia también puede atribuirse al nivel de conocimiento de las guías internacionales y a la falta de experiencia por parte de determinados fabricantes en presentar APIMFs, aunque quizás en algunos casos sí que pueda deberse a una voluntad del fabricante de no comprometerse a un tamaño de lote determinado.

- **Ejemplo 4:** *No se declaró si los lotes del API podían ser mezclados ni se confirmó que antes de la mezcla cada lote tenía que ser analizado de manera individual y cumplir las especificaciones del API.*

Esta deficiencia también se recogió de manera frecuente en los APIMFs del estudio y pertenece al grupo general de deficiencias relacionadas con una falta de información sobre el proceso de fabricación del API en la subsección 3.2.S.2.2.

El mezclado de lotes de APIs se permite de acuerdo con las GMPs tal y como se contempla en la Directriz ICH Q7A, entendiéndose por mezcla, “*el proceso de combinar materiales que formen parte de una especificación para producir un intermedio o sustancia activa homogéneo*”. Sin embargo no se permite la mezcla de lotes de API fuera de especificaciones con otros lotes con el objetivo de que el lote final cumpla especificaciones. Por este motivo se exige como parte de las GMPs que cada lote que se vaya a incorporar a una mezcla sea analizado previamente al proceso de mezclado y solamente sea añadido a la misma si cumple con especificaciones. Los procesos de mezclado deben ser controlados y documentados adecuadamente de acuerdo con las GMPs.

Algunas autoridades reglamentarias y en general las SRAs, consideran que no es necesario incluir la existencia o no de procesos de mezclado de lotes del API en el dossier de registro, puesto que éstos, de existir, deben estar controlados por las GMPs. De hecho este aspecto no se menciona en las directrices para solicitantes sobre la preparación del dossier. Esto por tanto podría explicar que los fabricantes no los declarasen en los APIMFs del estudio. Sin embargo en el PQTm, esta información se solicita de manera rutinaria y de antemano en el dossier para que esté disponible para los inspectores ya que de esta manera podrán hacer una inspección más eficiente.

- **Ejemplo 5:** *No se declararon de manera inequívoca ni se describieron etapas adicionales como trituración y micronización del API.*

Este ejemplo de deficiencia también se encontró en los APIMFs del estudio, donde la síntesis del API se describía pero no se declaraban o describían las etapas adicionales físicas de procesado del API final.

Estas etapas de procesado físico de los APIs se consideran parte del proceso de fabricación a describir en el APIMF, ya que en algunos casos pueden tener un efecto sobre la solubilidad del API final. Algunas de estas etapas se realizan de forma individualizada a petición de los fabricantes del producto terminado, para que el API cumpla con las características solicitadas para una formulación específica, sin embargo esto tiene que indicarse de forma general en el APIMF.

- **Ejemplo 6:** *No quedó claro si había procesos alternativos de fabricación para el API.*

Este ejemplo de deficiencia se recogió para la mayoría de los APIMFs y es específica del PQTm, por el tipo de fabricantes que remiten los APIMFs.

Las directrices internacionales sobre APIs no indican que haya que incluir en cada dossier una declaración respecto de la no existencia de procesos alternativos para el API. De acuerdo con las directrices, solamente se espera que los fabricantes declaren posibles procesos alternativos de fabricación en los dossiers cuando éstos existan. Se asume por tanto que, por defecto, cuando solamente se declare un proceso de fabricación para el API, esto significa que salvo cambio posterior (cambio que debe ser notificado y aceptado por la autoridad reguladora) el proceso de fabricación al que se va a comprometer el fabricante va a ser únicamente el descrito en el dossier.

Sin embargo para los APIMFs remitidos al PQTm se considera necesario que se declare inequívocamente en la subsección 3.2.S.2.2 que no se van a emplear procesos alternativos para la fabricación del API (comprometiéndose así el fabricante a utilizar únicamente el o los procesos descritos en el APIMF, una vez sean aceptados). Esto se debe a que se ha comprobado durante las inspecciones por el PQTm que el tipo de fabricantes que envían sus APIMFs al PQTm a veces emplea procesos de fabricación alternativos que no ha declarado en los APIMFs, y que por tanto no han sido previamente aceptados. Puesto que los tiempos de inspección del PQTm para cada lugar de fabricación son generalmente cortos, es importante que los inspectores sepan de antemano para cada APIMF si se aplican o no procesos alternativos de fabricación del API.

El uso de procesos de síntesis alternativos para el API puede dar lugar a impurezas diferentes en el API que deben controlarse adecuadamente y por eso esta información debe ser incluida en el APIMF y evaluada. De hecho, cuando exista un proceso alternativo de fabricación del API que dé lugar a un perfil de impurezas diferente del obtenido con el proceso de fabricación principal, deberá también valorarse la necesidad de que éste se incluya como parte de un APIMF diferente, aunque sea para el mismo API.

- **Deficiencia común 2:** *No se declaró de manera inequívoca si existían procesos de recuperación de materiales o se identificaron deficiencias relativas a esas prácticas.*

Esta deficiencia común constituyó un 4.7% de las deficiencias totales siendo la quinta deficiencia más frecuente en los APIMFs del estudio, de acuerdo con la Tabla 4-19, contabilizándose 301 veces. La deficiencia común agrupó distintas situaciones respecto de la prácticas de recuperación de materiales y constituyó un 32.6% de las deficiencias de la subsección 3.2.S.2.2.

En la mayor parte de las situaciones que reflejó esta deficiencia común, no se declaró en los APIMFs si el proceso de fabricación del API incluía prácticas de recuperación de materiales. La recuperación de materiales, y en particular de disolventes, es habitual en la industria de las sustancias activas y son prácticas permitidas por las GMPs tal y como se ha explicado anteriormente en el apartado 4.2.2 . Sin embargo estas prácticas deben estar declaradas en el APIMF de tal forma que su posible impacto en la calidad del API final pueda ser evaluado.

En el PQTm, al igual que para los procesos alternativos del API, no se considera que la ausencia de información al respecto de estas prácticas en el APIMF signifique que no se lleven a cabo. De hecho, se ha comprobado durante las inspecciones de lugares de fabricación del API que aunque estas prácticas no estén declaradas como tal en el APIMF, a veces se emplean sin notificación alguna al PQTm y sin que su impacto haya sido evaluado. Por tanto, si no hay ninguna información al respecto en el APIMF, se pide al fabricante que declare inequívocamente que no recupera materiales/disolventes para el proceso de fabricación descrito en el APIMF o que de lo contrario aporte la información pertinente que avale dichas prácticas. Esta información podrá ser empleada por tanto por los inspectores, para verificar si hay algún incumplimiento de los datos establecidos en el APIMF una vez éste sea aceptado.

Este grupo de deficiencias también incluyó problemas observados respecto de las propias prácticas de recuperación, cuando sí que habían sido declaradas en los APIMFs. En la mayor parte de los casos la deficiencia se debió a que no había quedado demostrado suficientemente en el APIMF que estas prácticas de recuperación no tuviesen un impacto negativo en el perfil de impurezas del API, tal y como se recomienda en la Directriz ICH Q7A y la Directriz de calidad del PQTm, por ejemplo porque no se hubiesen aportado datos de lotes de API fabricados con materiales recuperados. Otra situación frecuente en los APIMFs es que sí que se aportasen datos de lotes de API fabricados con materiales recuperados, pero que no se declarase el ratio de material recuperado/material fresco empleado en el proceso por el que se obtuvieron los lotes. Este ratio debe estar definido salvo que se presenten datos avalando el “peor caso”, siendo éste el empleo de materiales 100% recuperados.

De acuerdo con las GMPs deben existir procedimientos aprobados internamente para estas prácticas y los materiales recuperados deben cumplir con las especificaciones adecuadas para el uso al que están destinados (las deficiencias relacionadas con las especificaciones de los materiales recuperados se recogen en el apartado de control de materiales más adelante). También debe garantizarse que los materiales recuperados proceden del proceso de fabricación del API descrito en el APIMF y no de otros procesos u otros APIs, puesto que en ese caso podrían arrastrarse impurezas no controladas.

Otra parte de estas deficiencias respecto de la recuperación de materiales, estuvo relacionada con la recuperación de disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos se emplean en prácticamente todas las reacciones químicas y de separación de los APIs y no se pueden reemplazar, por lo que los procesos de recuperación son práctica rutinaria en la industria farmacéutica¹⁶⁶. Los procesos de recuperación no permiten la obtención de un disolvente puro, por lo que es indispensable que se evalúen los procesos empleados para la recuperación y la posible acumulación de impurezas. En este sentido no se recomienda que los disolventes recuperados se empleen en distintos procesos de fabricación (por ejemplo, para distintos APIs) por el riesgo de contaminación cruzada (se prefiere que sean reusados en el mismo proceso y etapa) y tampoco se recomienda, tal y como se indica en la Directriz de calidad del PQTm, que se empleen en las etapas de purificación final del API. En los APIMFs del estudio, en muchos casos el uso de disolventes recuperados no estaba

¹⁶⁶ Organización Mundial de la Salud. Quality assurance highlights: recovery of solvents in API manufacturing. WHO Drug Information. 2011; 25 (3): 221-3. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/25-3.pdf> (Marzo de 2016)

claramente establecido en el diagrama de flujo de fabricación del API o bien no se aportaron datos de lotes de API fabricados con esos disolventes recuperados.

Por último, otra deficiencia común en los APIMFs fue la falta de información respecto de los tiempos de espera aplicados a las aguas madre o respecto del número de veces que éstas podían ser recicladas para la recuperación de materiales, datos que además deben ser avalados experimentalmente para demostrar que estas prácticas no incrementan las impurezas en el API final de acuerdo con la Directriz ICH Q7A y la Directriz de calidad del PQTm.

En este grupo de deficiencias predominó la ausencia de información sobre la existencia o no de procesos de recuperación, quizás porque los fabricantes asumiesen que esta información se revisa solamente como parte de las GMPs y no como parte de los APIMFs. También pudo ser porque no existiese una comunicación adecuada entre los departamentos de Fabricación y de Registro o bien por que los fabricantes no quisiesen declarar esas prácticas para no comprometerse en la calidad de los materiales recuperados.

- **Deficiencia común 3:** *No se declaró de manera inequívoca o se describieron claramente procesos de reprocesado o de retrabajo del API o de sus intermedios.*

Esta deficiencia común se encontró, de acuerdo con la Tabla 4-19, 107 veces en los APIMFs del estudio, constituyendo un 11.6% de la subsección 3.2.S.2.2.

Al igual que para los procesos alternativos y la recuperación de materiales, los procesos de reprocesado o de retrabajo del API o sus intermedios deben declararse en la subsección 3.2.S.2.2 del APIMF cuando existan, o si no, debe confirmarse que no se utilizan en el proceso de fabricación. De nuevo, este tipo de enfoque es exclusivamente del PQTm por el tipo de fabricantes que envían sus APIMFs, ya que en las agencias reguladoras de los países ICH probablemente se considera que la ausencia de información sobre estos procesos en los DMFs implica que no se realizan. Esto puede explicar por tanto la frecuencia de esta deficiencia.

En la Directriz ICH M4Q sobre el CTD sí que se describe la necesidad de identificar los procesos de reprocesado en los dossiers y este tipo de proceso sí que suele ser aceptado por las agencias reguladoras. Sin embargo los procesos de retrabajo no se mencionan en ninguna directriz para la preparación de dossiers pero sí en la Directriz ICH Q7A sobre GMPs. Es posible por tanto que los procesos de retrabajo no fuesen mencionados en los APIMFs porque los fabricantes considerasen éste un aspecto de las GMPs que sería evaluado como parte de las inspecciones de los lugares de fabricación. De hecho los procesos de retrabajo no suelen formar parte del APIMF y normalmente no suelen autorizarse (salvo a veces en circunstancias excepcionales para lotes específicos) por el riesgo de que éstos introduzcan nuevas impurezas.

- **Otras deficiencias:**

En este apartado se agrupó un pequeño número de deficiencias muy variables (1.1% del total y 7.9% de la subsección 3.2.S.2.2, de acuerdo con la Tabla 4-19) relativas por ejemplo a: la ausencia de datos de estabilidad de los intermedios de fabricación del API (asunto que dejó rápidamente de considerarse como parte de la evaluación de los APIMFs por tratarse de un

tema de GMPs); información respecto de la estereoquímica de las reacciones; datos sobre los rendimientos de las operaciones; etc.

4.3.3.4. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.2.3

- **Deficiencia común 1:** *La información aportada respecto de la calidad del material de partida del API no estaba suficientemente detallada o la calidad del material de partida no era satisfactoria.*

Este grupo de deficiencias fue con diferencia, el más frecuente en los APIMFs del estudio apareciendo 1436 veces y constituyendo un 22.4% de las deficiencias totales y un 71.5% de las deficiencias de la subsección (Tabla 4-19). La variedad de deficiencias encontradas en este grupo fue muy alta por lo que éstas se resumen a continuación en categorías generales a modo de ejemplo. Estos ejemplos resumen básicamente la necesidad de que los materiales de partida sean propuestos como tal en los dossiers, estén documentados y sean adecuados para su uso, puesto que su pureza puede condicionar el perfil de impurezas del API.

- **Ejemplo 1:** *La información respecto del material de partida del API no se aportó.*

En algunos APIMFs del estudio no se incluyó ninguna información sobre el o los material(es) de partida. Se incluía una molécula o varias como inicio de la síntesis del API en la descripción del proceso de la subsección 3.2.S.2.2, pero éstas, al margen de su “complejidad” no eran definidas como materiales de partida (en su definición de la Directriz ICH Q7A) y no se aportaba ninguna información respecto de su fabricante, proceso de fabricación e impurezas, de tal manera que no se podían evaluar sus especificaciones adecuadamente. En estos APIMFs los materiales de partida se consideraron por tanto materiales “normales” del proceso de fabricación, aportándose solamente sus especificaciones. El no proponer ningún material de partida en las subsección 3.2.S.2.3 ni aportar una información sobre su fabricante (nombre y dirección), caracterización, resumen de su proceso de fabricación o certificados de análisis al menos del material de partida principal, demuestra poco conocimiento por parte de los fabricantes respecto de las directrices para la compilación de dossiers, pero sobre todo, poca experiencia en la remisión de DMFs a autoridades reguladoras, en particular a SRAs.

En otros casos, y de manera más frecuente en los APIMFs, se definió algún material de partida (normalmente el componente con mayor número de elementos estructurales en relación con el API final), pero no otros compuestos que también los evaluadores consideraron materiales de partida respecto a su incorporación como fragmento estructural importante en la estructura de la sustancia activa. Esta segunda situación fue muy habitual en los APIMFs y puede explicarse por la dificultad de los fabricantes para definir materiales de partida adecuados en los dossiers, así como por la falta de armonización de criterios por parte de las agencias reguladoras tal y como se explicará más adelante en el Ejemplo 2. Este tipo de deficiencias refleja además de una falta de experiencia por parte de los fabricantes, una falta de recomendaciones oficiales adecuadas para la selección de los materiales de partida precisamente por la dificultad que conlleva definir qué es exactamente un fragmento estructural significativo del API y qué debe considerarse como material de partida. De hecho, no fue hasta el año 2012 que la Directriz ICH Q11 aclaró que las sustancias químicas

comunes empleadas para crear sales, ésteres u otros derivados simples del API debían considerarse reactivos (y no materiales de partida).

Si un material empleado en el proceso no está definido como un material de partida, entonces se considerará como un simple reactivo (por lo que no se aportará información sobre su fabricante y proceso de fabricación; como mucho se incluirán en el dossier sus especificaciones). Cuando en un APIMF no se aporta ninguna información respecto del origen de los materiales de partida y su proceso de síntesis, no se puede evaluar si el material de partida introduce impurezas que puedan ser arrastradas al API final, ni si las especificaciones (y métodos analíticos) propuestas por el fabricante del API son adecuadas, puesto que es muy difícil para el evaluador saber cuáles son las impurezas que los métodos deben ser capaces de detectar. Además, si el fabricante del API emplea varias fuentes de material de partida, es decir material de partida fabricado por distintos proveedores, puede que éste introduzca en el proceso distintas impurezas. Por eso debe comprobarse que todas las fuentes de material de partida dan lugar a una calidad del material de partida y del API equivalente. De hecho, los cambios de fuentes de materiales de partida están sujetos a la presentación de una solicitud de variación una vez que el APIMF ha sido aceptado de tal manera que pueda comprobarse que no tienen un impacto negativo en la calidad del API final^{167,168}.

- **Ejemplo 2: *El material de partida del API era demasiado complejo y se requirió una redefinición.***

Este tipo de deficiencia se encontró en 64 de los 182 APIMFs (35.2% de los APIMFs) para los cuales se requirió una redefinición del material de partida propuesto por el fabricante.

Tal y como se explica en el apartado 4.2.2 de esta tesis, el uso de los materiales de partida marca el principio de la obligatoriedad de una descripción detallada del proceso de fabricación del API en el APIMF y además, la introducción del material de partida en el proceso es el punto a partir del cual se deben aplicar las GMPs en el lugar de fabricación del API.

Por lo general, los fabricantes de los APIs obtienen los materiales de partida a partir de entidades o proveedores externos para los cuales no se requiere un funcionamiento en condiciones de GMPs y de hecho, los procesos de síntesis de estos materiales de partida no deben describirse de forma detallada en el expediente (se acepta un resumen breve de su preparación por su proveedor que incluya las etapas de fabricación y los reactivos, disolventes y catalizadores empleados).

¹⁶⁷ Organización Mundial de la Salud. WHO Guidelines on variations to a prequalified product. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 981, Anexo 3. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js20174en/> (Marzo de 2016)

¹⁶⁸ Organización Mundial de la Salud. Prequalification Team-Medicines. Guidance on Amendments to an Active Pharmaceutical Ingredient Master file (APIMF) submitted in support of a Prequalified Pharmaceutical Product (FPP) or Prequalified Active Pharmaceutical Ingredient (API). Junio de 2014. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/API/Amendment_guidance_9March2013.pdf (Marzo de 2016)

Sin embargo en más de un tercio de los APIMFs del estudio los evaluadores constataron que el material de partida propuesto era demasiado “complejo” de tal forma que no había un número suficiente de etapas de síntesis (mediante la adición de enlaces covalentes) entre éste y el API. Este tipo de materiales de partida se consideran más bien intermedios de fabricación, y por tanto deben ser fabricados en condiciones de GMPs. Además, debe aportarse una descripción detallada en los dossiers de su proceso de fabricación sea quien sea el fabricante del intermedio (es decir que no debe existir confidencialidad entre éste y el fabricante del API).

Es importante para los evaluadores que los materiales de partida sean lo suficientemente “simples” para asegurarse que los pasos críticos del proceso de síntesis como, por ejemplo, la introducción de centros quirales, sean realizadas en condiciones de garantía de calidad. Además, si los materiales de partida son complejos y puesto que su información en los APIMFs es muy limitada (como hemos dicho, una descripción breve del proceso se considera suficiente), es muy difícil para los evaluadores determinar cuáles son sus posibles impurezas y juzgar si las especificaciones adoptadas por el fabricante del API para el material de partida son adecuadas o no. De la misma manera, si de la síntesis de un API complejo solamente se describen de manera detallada las últimas etapas de fabricación, será también muy difícil evaluar qué impurezas pueden estar presentes en el API, puesto que faltará información.

En este sentido se ha observado en las SRAs que en los últimos 10 años ha habido una tendencia por parte de los fabricantes de APIs de presentar como materiales de partida cada vez moléculas más complejas, con procesos de síntesis de APIs cada vez más cortos^{169,170,171,172}. Esta tendencia también se ha observado en los APIMFs remitidos al PQTm donde con frecuencia los fabricantes de los APIs proponen como materiales de partida moléculas que se consideran intermedios de fabricación por su complejidad o por su proximidad en etapas de fabricación al API final y no demuestran tener una estrategia de control adecuada. Esto ocurre porque para los fabricantes de los APIs resulta más económico comprar intermedios de fabricación a proveedores que no cumplen GMPs y proponerlos como materiales de partida, que fabricar ellos mismos los intermedios en condiciones GMPs. Sin embargo esta situación dificulta la labor de las agencias de reglamentación que no pueden

¹⁶⁹ Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA). Position paper on the definition of active substance starting materials in active substance master files (ASMFs) and CEP applications. Diciembre de 2010.

¹⁷⁰ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Conferencia: Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: EDQM Certification Procedure, 1992-2012: 20 years of experience. 22 March-Plenary Session: 2-57; 2012. Disponible en: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/abstracts_plenary_session_22_march.pdf (Marzo de 2016)

¹⁷¹ Scott B. Designation of Regulatory Starting Materials in the Manufacturing of Drug Substances: Impact on ANDA Review Time. *Journal of Validation Technology* [Autumn 2011]: 8-11. Disponible en: <http://www.ivtnetwork.com/sites/default/files/Designation%20of%20Regulatory%20Starting%20Materials.pdf> (Marzo de 2016)

¹⁷² Faul MM, Kiesman WF, Smulkowski M, Pfeiffer S, Busacca CA, Eriksson MC, Hicks F, Orr JD. Part 1: A Review and Perspective of the Regulatory Guidance to Support Designation and Justification of API Starting Material. *Org. Process Res. Dev.* 2014; 18: 587-93.

evaluar si las potenciales impurezas del intermedio están debidamente controladas o si el proceso de fabricación del intermedio las elimina, entre otras cosas porque si estos compuestos se consideran en el dossier como materiales de partida, la información proporcionada en cuanto a su proceso de fabricación y perfil de impurezas es escasa y en ocasiones hay aspectos que son confidenciales para el propio fabricante del API. En estos casos, cuando los evaluadores consideran que el material de partida propuesto es más bien un intermedio de la fabricación del API, pedirán al fabricante del API que redefina el material de partida a una molécula más simple y más alejada en etapas de fabricación del API. Estos requerimientos de redefinición del material de partida conllevan dos consecuencias. Por una parte, puesto que el material de partida redefinido se considera un intermedio de fabricación es necesario que la fabricación del mismo se realice en condiciones de GMPs. Por otra parte, se requiere una información mucho más detallada del proceso de fabricación para poder evaluar las impurezas potenciales y se requiere una reestructuración del APIMF.

Esto explica en parte el alto número de deficiencias recogidas en la subsección 3.2.S.2.3 de los APIMFs porque cuando en un APIMF se considera que el material de partida no es adecuado, no solamente se solicita un redefinición del mismo sino que además se solicita mucha más información. Por tanto el requerimiento de redefinición del material de partida va incrementar el número de deficiencias recogidas en el APIMF. Por ejemplo será necesario que:

- El fabricante del material de partida propuesto, que en realidad se considera un fabricante de un intermedio de fabricación del API, figure en la subsección 3.2.S.2.1 del APIMF y se aporte la documentación acreditativa de que cumple con las GMPs.
- Se revise la subsección de fabricación del API (3.2.S.2.2) para que ésta incluya también una descripción detallada de la fabricación del intermedio a partir de un nuevo material de partida redefinido.
- Se revise la subsección del APIMF para el material de partida (3.2.S.2.3) con los datos del nuevo material de partida redefinido (nombre y dirección del o de los fabricantes; caracterización; resumen de su proceso de fabricación que incluya los disolventes, reactivos y catalizadores empleados; especificación del nuevo material de partida redefinido; certificados analíticos; discusión sobre el arrastre de impurezas desde el nuevo material de partida redefinido hasta el API final).

Por tanto la identificación de un material de partida complejo en un APIMF va a tener como consecuencia un alto número de deficiencias recogidas relativas a la petición de redefinición del material de partida propuesto.

Tal y como se ha adelantado, este problema observado en los APIMFs con los materiales de partida propuestos por los fabricantes de APIs no es único del PQTm. La designación de un material de partida adecuado para cada síntesis es una tarea difícil para las compañías farmacéuticas así como para las agencias reguladoras del entorno ICH que llevan años debatiendo cuáles son la definición y las pautas más correctas para designarlos, habida cuenta de la enorme dificultad de establecer unas guías que puedan ser aplicadas a todos los procesos sintéticos para los APIs.

La directriz de la USFDA sobre la información de calidad de los APIs que debía aportarse en los dossiers de solicitud de autorización de medicamentos del año 1987 (mencionada en la introducción de esta memoria) ya incluía por primera vez una definición del material de partida en la síntesis de los APIs y se indicaba que la designación de un material de partida no era “obvia”¹⁷³. De hecho, la industria farmacéutica ya comenzó a proponer diferentes enfoques a finales de los años 90 para que los criterios para la designación de los materiales de partida por parte de las agencias fuesen lo menos ambiguos posible y científicos, ya que se corría el peligro de que diferentes agencias pudiesen aplicar distintos requerimientos para un mismo producto¹⁷⁴. Tras la publicación de la Directriz ICH Q7A en el año 2000 que incluía la definición para el material de partida (citada en el apartado 4.2.2.3 de esta tesis), se publicó en Europa en el año 2003 la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA donde se aportaba un esquema ilustrativo al respecto. Después, en el año 2004, la USFDA publicó un borrador de una revisión de su directriz de 1987 donde se añadían más criterios con respecto a la selección de los materiales de partida que se consideraban más estrictos que la definición de la Directriz ICH Q7A¹⁷⁵. En resumen, no había un consenso sobre las normas para establecer y designar materiales de partida adecuados ni entre las autoridades reglamentarias de las distintas zonas ICH, ni entre las autoridades reglamentarias y la industria^{176,177,178,179}. La publicación de la Directriz ICH Q11 en el año 2012 con sus nuevos criterios para la selección y justificación de los materiales de partida ha supuesto por fin una aclaración y un consenso por parte del foro ICH, pero no está exenta de interpretaciones ni de polémica por la dificultad que supone establecer criterios comunes para abarcar las rutas de síntesis de los APIs^{180,181}. De hecho, la industria farmacéutica ha señalado dichas dificultades de

¹⁷³ Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA). Center for Drug Evaluation and Research. Guideline for submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances. Febrero de 1987. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm149499.htm> (Marzo de 2016)

¹⁷⁴ Möller H, Oldenhof C. The active pharmaceutical ingredient starting material (APISM) and other materials in API manufacture: scientifically-based principles for the common technical dossier. Drug Information Journal. 1999; 33: 755-61.

¹⁷⁵ Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA). Center for Drug Evaluation and Research. Draft Guidance for Industry. Drug Substance. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Enero de 2004. Disponible en: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/2003d-0571-gdl0001.pdf> (Marzo de 2016)

¹⁷⁶ Giralt R. A New Definition for API Starting Materials. Pharmaceutical Technology Europe. 2004 Jun. Disponible en: <http://www.pharmtech.com/new-definition-api-starting-materials> (Marzo de 2016)

¹⁷⁷ Consejo Europeo de Industria Química (CEFIC). Comité de Ingredientes Activos Farmacéuticos (APIC). GMPs for APIs: “How to do” Document. Interpretation of the ICH Q7a Guide. Version 4. Septiembre de 2004. Disponible en: http://apic.cefic.org/pub/041214Update_How%20to%20do.pdf (Marzo de 2016)

¹⁷⁸ Seevers RH, Klutz WF. Regulatory Strategy for Starting Material Designation. Pharmaceutical Outsourcing. 2010; 11 (1).

¹⁷⁹ Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA). Position paper on the definition of active substance starting materials in active substance master files (ASMFs) and CEP applications. Diciembre de 2010.

¹⁸⁰ Andrews R, James M, Janssens L, Marshall P, Montgomery F, Ogilvie R. Starting Materials Selection and Life Cycle Management. Pharmaceutical Engineering, 2014; 34 (6): 1-7.

¹⁸¹ Faul MM, Kiesman WF, Smulkowski M, Pfeiffer S, Busacca CA, Eriksson MC, Hicks F, Orr JD. Part 1: A Review and Perspective of the Regulatory Guidance to Support Designation and Justification of API Starting Material. Org. Process Res. Dev. 2014; 18: 587-93.

interpretación de la guía e inconsistencias por parte de las autoridades reguladoras de distintos países que aplican distintos criterios para un mismo producto, así como la problemática que suponen los requerimientos de redefinición de un material de partida por ejemplo porque los fabricantes de los intermedios no quieran compartir información confidencial con los fabricantes de los APIs o por la dificultad que supone que determinadas etapas tempranas del proceso de síntesis de un API deban ser realizadas en condiciones de GMPs¹⁸².

En este sentido la EMA ha publicado también una guía donde reflexiona e interpreta los criterios de selección y de designación de los materiales de la Directriz ICH Q11 y el foro ICH está preparando un documento de preguntas y respuestas para facilitar la interpretación de dicha directriz^{183,184}.

En definitiva, la selección de materiales de partida adecuados por parte de los fabricantes de APIs es un problema no solo en los APIMFs remitidos al PQTm sino también en los DMFs empleados en los países ICH donde este tipo de deficiencias se recogen también de manera muy frecuente y donde se sigue discutiendo la correcta interpretación de los requerimientos.

Por último, la Directriz de calidad del PQTm intentó incluir el concepto canadiense del “material de partida para la síntesis” (explicado previamente en el apartado 4.2.2.4) pero este enfoque no ha sido apenas empleado en la práctica por el PQTm, ni propuesto por los fabricantes y debe ser eliminado en futuras revisiones de la guía puesto que no está en línea con los principios de la Directriz ICH Q11 y puede generar más confusión. De hecho, la OMS ha publicado en 2014 una directriz de calidad inspirada en la Directriz de calidad del PQTm, pero para ser empleada por las ARNs, y esta nueva directriz es prácticamente igual que la del PQTm salvo que ya se ha eliminado este concepto del “material de partida para la síntesis”¹⁸⁵.

- **Ejemplo 3:** *La información respecto de la preparación del material de partida del API (incluidos los disolventes y reactivos empleados) no estaba suficientemente detallada o no se aportó.*

Este ejemplo de deficiencia también fue muy frecuente en los APIMFs en relación con la falta de información respecto de la calidad del material de partida. Tal y como se ha explicado anteriormente, es necesario que los fabricantes aporten suficiente información sobre la fabricación del material de partida para poder de esta forma evaluar si la especificación propuesta para el mismo en el APIMF es adecuada, y también para estudiar el posible arrastre de impurezas, reactivos, disolventes y catalizadores empleados en la síntesis del material de

¹⁸² Consejo Europeo de Industria Química (CEFIC). Comité de Ingredientes Activos Farmacéuticos (APIC). APIC Position Paper. API starting materials. Version 1. Enero de 2014. Disponible en: http://apic.cefic.org/pub/APIC_Position_Paper_on_API_Starting_Materials_Jan2014.pdf (Marzo de 2016)

¹⁸³ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances. EMA/448443/2014. Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500175228.pdf (Marzo de 2016)

¹⁸⁴ Cualquier información actualizada sobre el doc de preguntas y respuestas, si la hay

¹⁸⁵ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product: quality part. Ginebra: OMS; 2014. WHO Technical Report Series: 986, Anexo 6. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex6.pdf?ua=1 (Marzo de 2016)

partida al API final. Esta información debe estar disponible para los evaluadores en el APIMF, pero de hecho también debe estarlo para los fabricantes de los APIs que son responsables de los materiales de partida y deben conocer su perfil de impurezas.

Este tipo de deficiencia se explica por varios motivos. Por una parte, cuando el material de partida es una sustancia química comercial, existen divergencias de opiniones y distintas interpretaciones de las directrices sobre la necesidad de aportar datos de su fabricación sobre todo en el caso de moléculas simples y puras.

Por otra parte, a veces los fabricantes de los materiales de partida son reacios, por problemas de confidencialidad, a compartir esta información (que no debe ser detallada, pero que debe incluir como mínimo las etapas sintéticas y los reactivos, disolventes y catalizadores empleados) con los fabricantes de los APIs. Puede ocurrir que estos fabricantes de materiales de partida no declaren todos los reactivos empleados, por un problema de confidencialidad, y que los evaluadores noten que el resumen facilitado es incompleto. Esto es un problema, sobre todo en los casos en que se usan disolventes o metales tóxicos en la síntesis del material de partida, que pueden ser arrastrados hasta el API final.

Sin embargo, puesto que el fabricante del API es responsable de todo el proceso de fabricación del API, debe disponer de una información adecuada respecto del proceso de fabricación del material de partida.

- **Ejemplo 4: *No se discutió adecuadamente el arrastre hasta el API final de impurezas, reactivos o disolventes procedentes del proceso de fabricación del material de partida del API.***

Éste es otro ejemplo de deficiencia también muy frecuente relacionada con la falta de información sobre la calidad del material de partida en los APIMFs del estudio.

En este caso, en los APIMFs sí que se había descrito información sobre la síntesis de los materiales de partida, pero no se aportaron discusiones o estudios demostrando que determinadas impurezas, disolventes o catalizadores no eran arrastrados desde el material de partida hasta el API final. Tampoco se demostró si dichas impurezas podían ser detectadas en el API por los procedimientos analíticos empleados en la liberación de la sustancia activa, o bien en algún intermedio de fabricación, en caso de estar presentes. Es habitual que esta deficiencia sea recogida especialmente cuando los procesos de los materiales de partida emplean disolventes de tóxicos de clase 1 o 2, o bien metales catalizadores. También es habitual que se observe esta deficiencia si se identifican compuestos que puedan ser potencialmente genotóxicos. En todos estos casos se requiere al fabricante que demuestre la ausencia de esas impurezas en el API final mediante procedimientos analíticos específicos. En el caso en el que las impurezas puedan ser arrastradas al API, es necesario entonces demostrar que los niveles que puedan alcanzar sean aceptablemente bajos desde un punto de vista toxicológico y también es necesario que estas impurezas sean controladas como parte de la especificación del material de partida, o bien más adelante en el proceso (por ejemplo en un intermedio de fabricación del API o bien como parte de las especificaciones de la propia sustancia activa).

En este sentido también existen interpretaciones diferentes entre las compañías farmacéuticas y los evaluadores, sobre cuando hace falta que estas impurezas sean controladas por ensayos no rutinarios, en caso de que se demuestre su ausencia en un número limitado de lotes.

- **Ejemplo 5:** *La especificación para el material de partida del API no se consideró satisfactoria. Por ejemplo no incluía ensayos de identificación o límites para el contenido, impurezas no especificadas o impurezas totales.*

Otra deficiencia típica respecto de la calidad de los materiales de partida en los APIMFs fue que los evaluadores consideraron que la especificaciones propuestas para los materiales de partida no eran satisfactorias. Como el resto de materiales empleados en el proceso de fabricación, es necesario que las especificaciones del fabricante del API para los materiales de partida sean adecuadas y que incluyan un mínimo de ensayos, siendo éstos controles para la identidad, valoración cuantitativa, impurezas y otros atributos críticos del material de partida.

Tal y como se ha explicado anteriormente, es muy importante que el perfil de impurezas de los materiales de partida esté bien definido de manera que se pueda asegurar que éstas no son arrastradas al API final o bien, que de ser arrastradas están controladas a niveles aceptables en el API final o en algún intermedio de fabricación. Sin embargo, en muchos de los APIMFs se observó que los límites para las impurezas propuestos en las especificaciones de los materiales de partida, especialmente aquellas desconocidas y las totales, eran demasiado altos y no habían sido justificados. Por ejemplo fue habitual observar que los límites propuestos eran bastante más elevados que los resultados que figuraban en los certificados analíticos. Si los resultados para esas impurezas en los certificados analíticos son más bajos que el criterio de aceptación propuesto para la especificación, se infiere que no se tiene experiencia respecto de la fabricación del API con material de partida con resultados para las impurezas cercanos al criterio de aceptación propuesto en la especificación, por lo que los evaluadores suelen requerir estudios que demuestren que las impurezas del material de partida no son arrastradas al API final cuando sus niveles se encuentran al nivel máximo de la especificación o bien requieren una reducción de los límites hasta los niveles que demuestran que las impurezas no son arrastradas. Los estudios de arrastre deben además hacerse mediante métodos analíticos específicos para las impurezas específicas del material de partida.

También puede ocurrir que el límite para impurezas desconocidas de la especificación del material de partida sea demasiado alto para ser una especificación que englobe a todas las posibles impurezas desconocidas. Esta situación suele darse cuando el solicitante ha observado que el material de partida presenta de manera consistente una impureza individual, identificada o no, a niveles más altos que el resto de impurezas desconocidas. En estos casos los evaluadores solicitan que dicha impureza recurrente en el material de partida sea especificada de manera individual en la especificación del material de partida para de esta manera establecer un límite para impurezas desconocidas más bajo y acorde con los resultados experimentales obtenidos.

Este tipo de deficiencia puede atribuirse más que a una falta de experiencia en la preparación de APIMFs o a un desconocimiento de las directrices, a una falta de experiencia de fabricación del API o a un principio de precaución por el que los fabricante prefieren solicitar límites amplios para las impurezas para en el futuro no tener que rechazar lotes que no cumplan las especificaciones.

En definitiva, los APIMFs del estudio no incluyeron una información suficiente respecto de los materiales de partida. Esto puede achacarse a una falta de experiencia por parte de los solicitantes en la preparación de los APIMFs y también a una falta de conocimiento de las impurezas de sus materiales de partida y de las posibles consecuencias para el API. Pero también algunas de estas deficiencias, en particular las que se refieren a la designación de materiales de partida adecuados pueden ser debidas a la dificultad de interpretar los requerimientos de las directrices que tratan este tema.

– **Deficiencia común 2: Las especificaciones para materias primas, disolventes y reactivos no se consideraron adecuadas.**

Esta deficiencia constituyó el 5,8% de las deficiencias totales, de acuerdo con la Tabla 4-19, constituyendo así el cuarto grupo de deficiencias más frecuente en los APIMFs y encontrándose 372 veces en los APIMFs del estudio.

Además de los materiales de partida, cuyas deficiencias de calidad se han expuesto previamente, todas las materias primas empleadas en el proceso de fabricación del API, tales como reactivos, disolventes o coadyuvantes del proceso deben tener unas especificaciones adecuadas, fijadas por el fabricante del API que deben incluirse en la subsección 3.2.S.2.3. En los APIMFs del estudio se dieron con frecuencia casos donde las especificaciones para dichas materias primas no contenían un ensayo de identificación o bien un ensayo de pureza. Esto es especialmente importante en el caso del uso de los disolventes orgánicos, que tienen que ser de una pureza adecuada, especialmente si se emplean en las últimas etapas de fabricación del API (y en consecuencia, no van a ser eliminados fácilmente del API final).

Además, algunos disolventes orgánicos que se utilizan frecuentemente en las síntesis de los APIs como tolueno, acetona, isopropanol, hexano, éter de petróleo, etanol o metanol, pueden arrastrar residuos de benceno (que está presente en esos disolventes como una impureza) cuyo máximo límite aceptable en el API es de 2 ppm, por ser considerado un disolvente tóxico de *Clase 1*, de acuerdo con la Directriz ICH Q3C. En los APIMFs del estudio se observó de manera frecuente que dichos disolventes no contenían un ensayo y límite de aceptación para el benceno en sus especificaciones o en algunos casos, sí que lo contenían pero el límite propuesto era mayor que el límite aceptable (sin una justificación adecuada). En estos casos se les solicitó que demostrasen la ausencia de benceno en el API final. Es importante que este tipo de impurezas estén adecuadamente controladas porque por su alto punto de fusión, no siempre son eliminadas por el proceso de fabricación y además si existen varios disolventes que pueden arrastrarla, la impureza puede acumularse superando los valores máximos aceptables.

La ausencia de ensayos de identificación en las especificaciones de los materiales de partida puede atribuirse a una falta de conocimientos de las GMPs por los fabricantes, donde se indica que como mínimo se debe realizar un ensayo para verificar la identidad de cada lote de material que se emplee¹⁸⁶. En el caso de la falta de ensayos para la verificación de la pureza de las materias primas y en concreto del contenido en benceno de los disolventes antes mencionados, este tipo de

¹⁸⁶ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Noviembre de 2000. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

deficiencia puede ser explicada por una falta de experiencia en la preparación de APIMFs o DMFs, puesto que normalmente se espera una discusión sobre el arrastre del benceno al API final que tenga en cuenta las fuentes del mismo en el proceso de fabricación del API. Si embargo es importante destacar que las directrices para la preparación de los dossiers no dan prácticamente recomendaciones sobre la calidad de los materiales, excepto que deben ser de una calidad adecuada para su uso, y esto puede explicar también el alto número de deficiencias encontradas en relación con las especificaciones de los materiales.

- **Deficiencia común 3: *Las especificaciones para materiales recuperados como, por ejemplo, disolventes orgánicos recuperados, no se consideraron adecuadas.***

Esta deficiencia constituyó, de acuerdo con la Tabla 4-19, un 8.5% de la subsección y estuvo relacionada con la calidad de los materiales recuperados, especialmente la de los disolventes recuperados.

Tal y como se ha explicado anteriormente, la recuperación de materiales está permitida por las GMPs. Sin embargo, estos materiales recuperados deben ser suficientemente puros para garantizar que no introducen impurezas adicionales incontroladas en el proceso de fabricación del API.

En muchos APIMFs se observaron deficiencias respecto de la calidad de estos materiales, (especialmente de disolventes recuperados) cuyas especificaciones no se consideraron adecuadas por tener unos límites de aceptación para su pureza demasiado bajos respecto a los límites para las impurezas incluidas en las especificaciones para los materiales “frescos”. En estos casos se solicitó a los fabricantes una justificación de dichos límites y datos experimentales de por ejemplo, lotes de API fabricados con disolventes recuperados con una pureza representativa del límite propuesto, o bien se les dio la oportunidad de ajustar los límites de pureza. Generalmente si el disolvente recuperado se empleaba en la última etapa de fabricación, se solicitó que se demostrase que las especificaciones del disolvente recuperado fuesen al menos equivalentes a las del disolvente fresco.

Este tipo de deficiencias puede atribuirse por una parte a una falta de experiencia en la compilación de APIMFs por parte de sus titulares, que desconocen que es necesario justificar de manera experimental en el dossier los límites propuestos para la pureza de los materiales recuperados. También es posible que los fabricantes presenten especificaciones laxas para los materiales recuperados por una falta de experiencia a nivel industrial de estas prácticas, de tal manera que no tengan que rechazarlos si se observan resultados inesperadamente altos. Sin embargo para la aprobación de este tipo de prácticas es necesario que los fabricantes demuestren que tienen suficiente experiencia y que no se generan impurezas incontroladas que puedan ser arrastradas al API.

- **Otras deficiencias:**

Este grupo de deficiencias solamente constituyó un 1.4% de la subsección y está constituido por deficiencias heterogéneas relativas a la calidad de los materiales, así como algunas solicitudes de aclaraciones respecto de erratas o inconsistencias en la subsección 3.2.S.2.3.

4.3.3.5. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.2.4

- **Deficiencia común 1:** *No se aportaron especificaciones para los intermedios aislados o éstas no se consideraron adecuadas (por ejemplo, respecto de los límites para impurezas o porque no contenían ensayos y límites para la valoración o la pureza).*

Más de la mitad de las deficiencias relacionadas con la subsección 3.2.S.2.4 (Tabla 4-19) estuvieron relacionadas con las especificaciones para los intermedios aislados, constituyendo esta deficiencia un 3.1% de las deficiencias totales.

En algunos casos los evaluadores observaron en la parte 3.2.S.2.2 del APIMF que en el proceso de fabricación del API se describían intermedios de fabricación del API que se aislaban en la síntesis, pero para los que más adelante no se aportaban especificaciones en la parte 3.2.S.2.4. Esta deficiencia quizás puede deberse a una ausencia de experiencia en la preparación de DMFs por parte de los fabricantes o a una falta de comunicación entre los departamentos de Fabricación y de Registro de estas compañías.

En otras ocasiones se observó que las especificaciones de los intermedios no incluían ensayos de pureza o valoración, o de identificación.

Sin embargo, esta deficiencia reflejó sobre todo casos en los que las especificaciones presentadas para los intermedios aislados de la fabricación no se consideraron satisfactorias en cuanto a su pureza. En muchos casos los límites propuestos en las especificaciones para las impurezas no estaban justificados y eran demasiado laxos, o bien dichos intermedios carecían de ensayos de pureza. Es importante que las especificaciones de los intermedios sean adecuadas, por su cercanía al API final. Además, a veces algunas de las impurezas que estos intermedios pueden contener, no son detectables por los métodos analíticos empleados en el API final, por lo que solamente son controladas en éstos y debe por tanto demostrarse que los límites propuestos en los intermedios aseguren que no van a ser arrastradas al API final. Por este motivo, es importante que los límites sean adecuados y basados en datos de lotes. Sin embargo muchas veces los fabricantes proponen límites para las impurezas en los intermedios que no están justificados por sus datos de análisis de lotes o simplemente límites incompletos (por ejemplo, proponen límites para impurezas individuales conocidas pero no se establece un límite para impurezas desconocidas o para impurezas totales).

Cuando las impurezas que se controlan en los intermedios sí que son detectables por los métodos de sustancias relacionadas del API final (situación habitual en los intermedios finales cercanos al API), unos límites para impurezas laxos no se consideran tan problemáticos desde el punto de vista de la evaluación puesto que podrán ser detectadas en el API final.

Las directrices para los solicitantes no aportan demasiado detalle en relación con las especificaciones de los intermedios aislados, lo cual puede en parte explicar que se observe este tipo de deficiencias. Sin embargo este tipo de deficiencias, sobre todo las relacionadas con los límites propuestos para las impurezas también podrían atribuirse a una falta de experiencia en la fabricación del API que explicaría que los fabricantes prefieran proponer límites laxos, para en un futuro no tener que rechazar los intermedios por no cumplir con las especificaciones.

- **Deficiencia común 2:** *No se identificaron tiempos de espera para los intermedios o éstos no fueron justificados adecuadamente.*

Esta deficiencia constituyó solamente un 12.5% de las deficiencias de la subsección y 0.7% de las deficiencias totales (Tabla 4-19), y se identificó en los APIMFs evaluados en los primeros años del estudio, cuando en el PQTm se consideraba que los tiempos de espera para los intermedios aislados debían ser identificados y justificados en el dossier.

Sin embargo, más adelante se decidió que éste era un aspecto que estaba cubierto por las GMPs, tal y como se describe en las Directrices de GMPs ICH Q7A y de la OMS, y que por tanto debía evaluarse como parte de la inspección del cumplimiento de las GMPs de los lugares de fabricación, por lo que los evaluadores dejaron de notificarlo como deficiencia.

Los intermedios deben tener tiempos de espera adecuadamente justificados por estudios de estabilidad que garanticen que las propiedades del intermedio se mantengan antes de ser convertidos en la sustancia activa.

- **Deficiencia común 3:** *No se describieron controles en proceso o no se justificaron adecuadamente.*

Esta deficiencia común constituyó solamente un 9.6% de las deficiencias de la subsección y 0.6% de las deficiencias totales (Tabla 4-19).

En este grupo se agruparon deficiencias relativas a la ausencia de controles en proceso o bien a la inadecuada justificación de los mismos, sobre todo para aquellos relacionados con la formación o eliminación de impurezas. Los controles en proceso forman parte de la estrategia de control del API y deben ser justificados adecuadamente para demostrar que determinadas impurezas que han sido introducidas en el proceso, o que se han creado, están controladas (sobre todo si no existen ensayos para estas impurezas posteriormente en el proceso).

- **Deficiencia común 4:** *Las etapas críticas no se identificaron adecuadamente.*

Este grupo de deficiencias fue relativamente poco frecuente, agrupando al 8.3% de las deficiencias de la subsección (Tabla 4-19).

Este tipo de deficiencia podría relacionarse con una falta de experiencia en la preparación de DMFs o APIMFs por algunos de los fabricantes, ya que las principales directrices para APIs indican que las etapas críticas del proceso de fabricación deben identificarse y justificarse adecuadamente. Éstos son datos que los fabricantes tienen y que han empleado para validar sus procesos de fabricación (recordemos que los procesos de fabricación de los APIs deben estar validados si bien la Directriz ICH M4Q indica que en el CTD solamente es necesario aportar los datos de validación del proceso para los APIs estériles), pero quizás por falta de conocimientos regulatorios no los incluyesen en los APIMFs.

- **Otras deficiencias:**

Este grupo constituyó solamente un 0.9% de las deficiencias totales y en él se incluyeron deficiencias variadas relacionadas con aclaraciones respecto del contenido de la subsección 3.2.S.2.4 y en particular con la falta de datos experimentales en el dossier (es decir, de resultados analíticos) tanto de intermedios como de controles en proceso.

4.3.3.6. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.3.1

- **Deficiencia común 1:** *La información sobre el polimorfismo o pseudo-polimorfismo del API no estaba suficientemente detallada.*

Este conjunto de deficiencias constituyó un 3.0% de las deficiencias totales, y fue el tipo de deficiencia más frecuente en la subsección 3.2.S.3.1 constituyendo un 60.4% de la misma (Tabla 4-19).

En algunos APIMFs no se incluyó información sobre el polimorfismo del API, información que los evaluadores consideraron crítica, sobre todo para los APIs poco solubles. En otros casos, y aunque se caracterizase adecuadamente el polimorfo en un lote de API, no se aportó suficiente información respecto de otras potenciales formas polimórficas, información que podía basarse en sus propios experimentos o en referencias bibliográficas. Cuando el API presentó polimorfismo, también se solicitó frecuentemente a los fabricantes que además demostrasen que su proceso era capaz de producir de manera consistente la forma polimórfica declarada (por lo general se requirieron datos de tres lotes consecutivos). Asimismo se solicitó frecuentemente información sobre la estabilidad del polimorfo durante el almacenamiento del API ya que por lo general este parámetro no siempre se incluyó en los estudios de estabilidad. En algunos APIMFs tampoco quedaba claro si el método de caracterización del polimorfo podía distinguir entre distintas formas polimórficas.

Este tipo de deficiencia podría atribuirse a una falta de conocimientos regulatorios o de experiencia en la preparación de DMFs o APIMFs por parte de los fabricantes que los remitieron, puesto que las distintas directrices ICH señalan la necesidad de que este aspecto de los APIs esté bien documentado y detallado. Sin embargo es verdad que ni la Directriz ICH M4Q ni la Directriz ICH Q6A hacen recomendaciones específicas respecto de la documentación a incluir sobre el polimorfismo del API en la subsección 3.2.S.3.1 y la Directriz de calidad del PQTM sí que incluye una serie de recomendaciones pero no fue publicada hasta el año 2010. Es posible por tanto que la documentación a incluir en esta subsección no estuviese del todo clara para los fabricantes hasta el año 2010.

- **Deficiencia común 2:** *La información sobre la isomería/estereoquímica no estaba suficientemente detallada.*

Las deficiencias relativas a la información sobre la isomería/estereoquímica constituyeron solamente un 0.7% de las deficiencias totales y un 14.6% de la subsección 3.2.S.3.1 (Tabla 4-19). Este tipo de deficiencias solamente afectó a los APIs que presentan estereoisomería, por lo que fue minoritaria. Consistió por una parte en la ausencia de pruebas inequívocas respecto de la configuración absoluta de los centros quirales. También algunas de las deficiencias recogidas en este grupo se debieron a que los evaluadores requirieron una mayor información respecto de los ensayos empleados como, por ejemplo, el de rotación óptica.

Este tipo de deficiencias, al igual que para el polimorfismo, podría atribuirse a una falta de conocimientos regulatorios o de experiencia en la preparación de APIMFs pero también a una falta de recomendaciones respecto de la documentación a incluir en la subsección 3.2.S.3.1

- **Deficiencia común 3:** *No se aportó una comparación con el estándar de referencia de una farmacopea reconocida.*

Esta deficiencia común constituyó un 9.9% de la subsección 3.2.S.3.1 y solamente un 0.5% de las deficiencias totales recogidas en los APIMFs del estudio (Tabla 4-19). Solamente afectó a APIs que estaban descritos en alguna de las farmacopeas reconocidas por el PQTm, para los que los datos de elucidación estructural pueden ser abreviados tal y como se explica en el apartado 4.2.2.6.

Para este tipo de APIs, no se aportó una juxtaposición de los espectros IR del API y del estándar de referencia de alguna de las farmacopeas o bien los espectros aportados eran ilegibles.

El requerimiento explícito de aportar esta documentación se indica en la Directriz de calidad del PQTm que no fue publicada hasta el año 2010, por lo que esto puede explicar que se omitiese en los APIMFs remitidos antes de esa fecha (si bien es práctica habitual de las agencias del entorno ICH y del EDQM solicitar este tipo de información, aunque quizás los fabricantes que la omitieron no tuviesen experiencia en esos países). También la deficiencia podría explicarse por el hecho de que en el PQTm se reconocen varias farmacopeas y quizás no está claro para los fabricantes a qué farmacopea deben referirse.

La inclusión de documentos que no son fácilmente legibles por la mala calidad de la impresión también es un problema que se presentó en algunos de los APIMFs, generando retrasos en la evaluación.

- **Otras deficiencias:**

Este último conjunto de deficiencias recogidas en la subsección 3.2.S.3.1 (un 15.2% de la subsección de acuerdo con la Tabla 4-19) agrupó problemas como, por ejemplo, la ilegibilidad de pruebas de elucidación estructural en el dossier (al igual que para los espectros IR), una inadecuada interpretación de las mismas por el fabricante o a la ausencia de determinadas pruebas.

4.3.3.7. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.3.2

- **Deficiencia común 1:** *La discusión aportada respecto de las impurezas potenciales no fue satisfactoria. Por ejemplo:*

Este grupo de deficiencias fue el tercero más frecuente en los APIMFs del estudio constituyendo un 6.4% de las deficiencias totales y un 70.4% de las deficiencias de la subsección 3.2.S.3.2 (Tabla 4-19).

La discusión respecto a las impurezas potenciales es crítica en la evaluación de los APIMFs puesto que es en esta subsección donde el fabricante del API discute la seguridad del API y esta información va a condicionar las especificaciones en cuanto a impurezas que deberá tener el API y los controles que deberán efectuarse a lo largo del proceso de fabricación. De forma general, el fabricante debe demostrar que aquellas impurezas potenciales del proceso que ha decidido no controlar, están ausentes en el API final. Igualmente deberá demostrar que las impurezas que sí que pueden estar presentes en el API están controladas adecuadamente mediante métodos analíticos validados (ya sea a lo largo del proceso de fabricación como control en proceso, en materias primas o bien en los intermedios, o en el API final) de manera que sus niveles en el API sean aceptables desde un punto de vista toxicológico. Esto se aplica, como vamos a ver en los ejemplos a continuación, no solamente a impurezas orgánicas, sino también a disolventes y catalizadores cuyo uso en las distintas etapas de fabricación se describe en la subsección 3.2.S.2.2 del proceso de fabricación del dossier.

Este grupo no incluyó las deficiencias relativas a las impurezas de los materiales de partida, que se contabilizaron como parte de la subsección 3.2.S.2.3, pero sí que incluyó las discusiones y deficiencias en relación con el arrastre de los propios materiales de partida al API, como impurezas del proceso de fabricación.

- **Ejemplo 1:** *No se discutió el arrastre hasta el API final de materiales de partida, impurezas, reactivos, disolventes e intermedios procedentes del proceso de fabricación del API.*

Este es el ejemplo más frecuente de deficiencia en este grupo (deficiencia común 1). De manera muy frecuente en los APIMFs se observó que el fabricante no había aportado ninguna discusión en relación con la posible presencia en el API de todas las impurezas que pueden ser introducidas o creadas a lo largo del proceso de fabricación (materiales de partida, impurezas, reactivos, disolventes e intermedios).

Por lo general los evaluadores examinan la ruta de síntesis del API en la subsección 3.2.S.2.2 del APIMF y determinan cuáles son las materias primas involucradas en el proceso y los intermedios de fabricación. Para aquellas impurezas que no están controladas en algún punto del proceso, se examinará si pueden ser eliminadas por el proceso. El riesgo se considera mayor para disolventes de *Clase 1* o *Clase 2*, o para metales catalizadores tóxicos tal y como se explica en la Directriz ICH Q3C y la Directriz sobre metales de la EMA (apartado 4.2.2.7).

Para examinar si dichos compuestos están controlados en algunas etapas del proceso, los evaluadores verificarán por ejemplo si se controlan en proceso los remanentes de los materiales de partida o de los intermedios, como forma de comprobar la finalización de las reacciones químicas. A veces, los intermedios de fabricación incluyen ensayos y límites para impurezas orgánicas, aunque menos frecuentemente para disolventes residuales.

En el caso de los disolventes de clase 3, los evaluadores también verificarán si tras la etapa en la que se emplean existe algún control de pérdida por desecación con un límite de máximo 0.5% (por ejemplo en algún intermedio o en el API), ya que en ese caso este ensayo puede, por lo general, sustituir a los controles específicos para los disolventes de clase 3.

El problema es que en muchos de los APIMFs incluidos en el estudio, los solicitantes se limitaron a discutir en la subsección 3.2.S.3.2 la presencia en su API de las impurezas de la monografía de farmacopea que eligieron como referencia, sin llegar a discutir sobre otras posibles impurezas derivadas de su propia ruta de síntesis.

Éste es un requerimiento que ahora es explícito en la Directriz de calidad del PQTm, pero realmente la necesidad de aportar una discusión con respecto a las impurezas potenciales de la síntesis específica del API está ligada al conocimiento del contenido del dossier, de las guías sobre impurezas y del uso de las farmacopeas, y es la base de la evaluación de los APIs tal y como se ha ido desarrollando desde mediados de los años 1990 en los países ICH. Este tipo de deficiencia puede deberse por tanto a una falta de experiencia en la preparación de APIMFs (y de DMFs para países ICH) y a una falta de conocimiento de las distintas directrices y del uso adecuado de las monografías de farmacopea.

- **Ejemplo 2: *Las impurezas potenciales no estaban adecuadamente controladas por la especificación y métodos analíticos para el API.***

Además de que en muchos APIMFs la discusión sobre las impurezas fue incompleta, tal y como se explica en el Ejemplo 1, porque no se aclaraba realmente qué impurezas del método de preparación del API podían estar presentes en el API y cuales eran eliminadas por el proceso, en otros APIMFs no quedaba claro si determinadas impurezas, que sí que estaban declaradas en la discusión de impurezas, podían realmente ser detectadas por los métodos analíticos establecidos para el API.

Por ejemplo en el caso de impurezas que no estaban cubiertas individualmente por la especificación del API (es decir que no estaban “especificadas”), se solicitó al fabricante que demostrase que sí que podían ser detectadas por el método analítico del API y que por tanto, de aparecer, estarían cuantificadas como impurezas no especificadas (es decir con el límite general para impurezas desconocidas).

Este tipo de deficiencia de nuevo denota una falta de experiencia en la preparación de APIMFs por los fabricantes o bien a una falta de conocimiento de las distintas directrices sobre impurezas y validación de los procedimientos analíticos.

- **Ejemplo 3: *No se discutieron las vías de degradación potenciales del API.***

Otro ejemplo de este grupo de deficiencias, aunque menos frecuente que los ejemplos anteriores, fue que en algunos APIMFs, a pesar de que en la sección 3.2.S.7 de estabilidad se aportaban los correspondientes estudios de estabilidad formales, no se discutía con suficiente profundidad (o no se discutía en absoluto) cuáles eran las vías de degradación del API y sus productos de degradación potenciales.

Esta información es importante y debe estar descrita en los APIMFs porque los productos de degradación pueden aumentar a lo largo del tiempo. De hecho, esta información es muy importante para el fabricante del producto terminado que vaya a utilizar el APIMF, ya que en el producto terminado deberán controlarse los productos de degradación del API.

- **Deficiencia común 2: No se incluyó una discusión específica respecto de las impurezas genotóxicas.**

Esta deficiencia fue recogida 98 veces (Tabla 4-19). En más de la mitad de los APIMFs del estudio no se incluyó ninguna discusión sobre impurezas genotóxicas y en un menor número de casos, la discusión no fue adecuada.

De acuerdo con las directrices sobre impurezas genotóxicas (apartado 4.2.2.7) los solicitantes deben identificar en la subsección 3.2.S.3.2 todas las sustancias químicas empleadas como reactivos o presentes en los intermedios de fabricación que puedan ser genotóxicas y/o carcinogénicas. Se espera que al menos discutan si presentan alertas estructurales.

La Directriz sobre impurezas genotóxicas de la EMA no fue publicada hasta el año 2006, por lo que esto puede explicar que en los APIMFs enviados en los primeros años del estudio no se incluyese este tipo de discusión (si bien la guía europea tardó años en ser finalizada y se publicaron borradores de la misma en los años 2002 y 2004, siendo un asunto el de las impurezas genotóxicas debatido en muchos foros farmacéuticos). Igualmente la guía de la FDA sobre impurezas genotóxicas no se publicó hasta el año 2008. Es posible que el tipo de fabricante que remitió APIMFs al PQTm no estuviese muy familiarizado con la problemática de las impurezas genotóxicas. Sin embargo esta deficiencia también se encontró en APIMFs remitidos en los años más tardíos del estudio, incluso después de que se publicase la Directriz de calidad del PQTm (que hace una referencia explícita a la discusión de impurezas genotóxicas y a las guías europeas y de la FDA) en el año 2010, lo cual indica una falta de conocimiento de las guías de reglamentación por parte de los solicitantes que presentaron APIMFs y quizás una falta de experiencia en países del foro ICH.

- **Deficiencia común 3: No se investigó en el API la presencia de impurezas potenciales citadas en la(s) monografía(s) de farmacopea.**

Otra deficiencia común relativa a la subsección 3.2.S.3.2 fue la ausencia de discusión respecto de la posibilidad de que en el API pudiesen estar presentes las impurezas citadas en las monografías de las farmacopeas reconocidas por el PQTm. Esta deficiencia fue recogida 57 veces, constituyendo un 9.7% de las deficiencias de esta subsección (Tabla 4-19), y afectando lógicamente a APIs descritos en alguna monografía de las farmacopeas oficiales reconocidas por el PQTm (es decir, Ph.Int., Ph.Eur., BP, USP y JP).

Tal y como se ha explicado anteriormente, las monografías proporcionan información muy valiosa respecto de las impurezas orgánicas potencialmente presentes en los APIs sintetizados por las rutas empleadas por los fabricantes que participaron en la elaboración de las monografías y sobre los métodos que permiten detectarlas. Por ese motivo, y sobre todo cuando la discusión sobre las impurezas orgánicas se consideró insuficiente, se requirió al solicitante que hiciese una revisión de aquellas impurezas incluidas en las distintas monografías para el API (o en monografías adicionales a la que se usó como referencia) aunque no se hiciese en el APIMF referencia a ellas. El objetivo de esta observación es que el fabricante complete su discusión sobre las impurezas mediante el estudio de impurezas del API encontradas por otros fabricantes, y por tanto posibles en el API en función de la ruta de síntesis empleada. De hecho, las monografías de las farmacopeas oficiales a veces presentan procedimientos analíticos diferentes entre las

farmacopeas para los mismos APIs y estos métodos pueden ser capaces de detectar impurezas diferentes, procedentes de rutas de síntesis distintas.

Se espera entonces que los fabricantes puedan discutir la ausencia o presencia de esas impurezas mencionadas en las monografías en sus APIs. Esto puede hacerse aportando una justificación sobre la imposibilidad de que esas impurezas sean derivadas de su método de preparación, mediante análisis de lotes con métodos apropiados para detectarlas o simplemente demostrando que su método de análisis es capaz de detectarlas también. El objetivo de esta observación es por tanto que todas las posibles sustancias relacionadas del API sean adecuadamente controladas mediante métodos adecuados.

Es importante señalar sin embargo que esta deficiencia común es específica del PQTm puesto que se reconocen y se consideran varias farmacopeas oficiales (a diferencia de las demás agencias reguladoras). No es un requerimiento explícito de las directrices el discutir sobre la presencia de impurezas listadas en las monografías de distintas farmacopeas, pero es una buena práctica por parte de los fabricantes el hacer referencia a la información oficial disponible para sus APIs. En definitiva éste es el ejemplo de un tipo de requerimiento que trata de orientar a los fabricantes con poca experiencia y con una discusión insuficiente sobre las sustancias relacionadas para que tengan un adecuado control de sus APIs.

– Otras deficiencias:

En este apartado se recogió un pequeño número de deficiencias individuales (19, de acuerdo con la Tabla 4-19) muy heterogéneas relacionadas con las impurezas, que no pudieron ser agrupadas en deficiencias específicas.

4.3.3.8. Análisis de las deficiencias comunes relativas a las subsecciones 3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.5

– Deficiencia común 1: *Los límites propuestos para las impurezas no se consideraron adecuados.*

Esta fue la deficiencia común relativa a las especificaciones propuestas por el fabricante para el API y su justificación más frecuente, apareciendo 167 veces y constituyendo un 35.2% de la subsección y un 2.6% de las deficiencias totales (Tabla 4-19).

Esta deficiencia afectó a todo tipo de impurezas (sustancias relacionadas, disolventes, catalizadores metálicos, etc.) cuyos límites propuestos por el fabricante en la especificación del API no se consideraron justificados en los APIMFs.

En el caso de las sustancias relacionadas, la deficiencia consistió en muchas situaciones en las que no se respetaron los umbrales de identificación y cualificación de la Directriz ICH Q3A, que deben ser calculados de acuerdo con la dosis máxima diaria del API (tal y como se explica en el apartado 4.2.2.7). Por ejemplo, para APIs descritos en monografías de farmacopea, los fabricantes propusieron como límite para impurezas desconocidas individuales el límite de la monografía (en lugar del umbral de identificación ICH). Tal y como se ha explicado en el punto d) del apartado 4.2.2.7, el límite de las monografías para “cualquier otra impureza” solamente aplica a las impurezas listadas en la monografía y no a cualquier impureza desconocida. Este tipo de

deficiencia demuestra una falta de conocimiento por parte de los fabricantes en relación con el uso de las monografías de farmacopea (así como lo difícil que es interpretar los límites de la monografía).

En algunos APIMFs también se dio el caso de que el límite propuesto para impurezas desconocidas no había sido calculado de acuerdo con la dosis máxima diaria o bien se propusieron límites para impurezas especificadas superiores al umbral de cualificación ICH sin aportar datos de su cualificación toxicológica, o límites para impurezas genotóxicas para los cuales no se había tenido en cuenta el enfoque del TTC anteriormente explicado.

Este tipo de deficiencias demuestra una falta de conocimiento sobre el uso de las directrices sobre impurezas o también de una falta de claridad de las mismas. En este sentido, es importante destacar que la Directriz ICH Q3A es difícil de interpretar y tampoco facilitan las diferentes nomenclaturas que se emplean en las distintas monografías de farmacopea (por ejemplo las impurezas desconocidas se denominan también “cualquier otra impureza” o “impurezas no especificadas” según la monografía). Hay que señalar en este punto, que el tema de las impurezas ha sido siempre muy debatido en los foros de reguladores dadas las dificultades de interpretación de las guías y de las monografías de farmacopea y su complejidad.

También en algunos APIMFs se propusieron límites para sustancias relacionadas totales que no estaban justificados en ninguna monografía de farmacopea y que eran superiores a los resultados de lotes observados. También se dieron casos de límites propuestos para las impurezas que excedían los límites de las monografías de farmacopea para dichas impurezas. En todos estos casos los fabricantes propusieron límites laxos quizás por una insuficiente experiencia en la fabricación del API a nivel industrial, para no tener que rechazar lotes en un futuro.

Otro ejemplo de deficiencia en este grupo, aunque mucho menos frecuente, es que las especificaciones propuestas para el API incluyeron límites para disolventes residuales no clasificados en la Directriz ICH Q3C que no estaban adecuadamente cualificados desde un punto de vista toxicológico. En estos casos se solicitó al fabricante que aportarse una justificación adecuada para dichos límites.

En definitiva, este tipo de deficiencias observadas en las especificaciones de los APIs puede explicarse por la falta de experiencia de los fabricantes en compilar APIMFs y por la falta de conocimiento de las diferentes directrices, pero también por la complejidad en la interpretación de las diferentes guías sobre impurezas junto con las monografías de farmacopea individuales y generales.

– **Deficiencia común 2: *El formato de la especificación para el API no fue satisfactorio.***

Esta deficiencia común fue la segunda más frecuente de la subsección, constituyendo un 20.3% de la misma (Tabla 4-19) y estuvo relacionada sobre todo con la ausencia, en aproximadamente la mitad de los APIMFs, de especificaciones para el API fechadas y firmadas, con un número de referencia y la versión correspondiente, tal y como se exige en la Directriz de calidad del PQTm.

En una menor proporción de APIMFs también se presentaron especificaciones para el API sin referencias claras a los procedimientos analíticos, ni a si éstos eran procedimientos internos o bien procedimientos descrito en una de las farmacopeas reconocidas.

En el caso de la ausencia de especificaciones numeradas, fechadas y firmadas, es posible que este requerimiento, por ser específico y único del PQTm (y además no ser explícitamente indicado como requerimiento hasta el año 2010 en que se publica la Directriz de calidad del PQTm) no fuese conocido por los titulares de los APIMFs. De hecho, este requisito no existe por lo general en los países del foro ICH donde lo normal es que en el dossier se reproduzca la tabla de especificaciones del API sin que se requiera una copia del documento original firmado.

En el caso de la ausencia de referencias a los procedimientos analíticos, éste es un requerimiento recogido en la Directriz ICH Q6A, por lo que quizás esta deficiencia pueda explicarse por una falta de conocimiento de las directrices y una falta de experiencia a la hora de compilar dossiers.

– **Deficiencia común 3: *La especificación para el API no incluyó algunos ensayos y límites.***

Este grupo de deficiencias constituyó el 21.5% del conjunto de las subsecciones 3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.5 recogiéndose 102 veces (Tabla 4-19). Consistió en su mayoría en la ausencia de ensayos para diferentes parámetros del API como metales pesados, cenizas sulfúricas, polimorfismo, rotación óptica y pureza enantiomérica, impurezas orgánicas o disolventes residuales.

Por ejemplo, frecuentemente las especificaciones para el API en los APIMFs no incluyeron un ensayo y límite para metales pesados. En algunos casos esta ausencia puede explicarse porque se hiciese referencia a alguna monografía individual de farmacopea que no incluyese dicho ensayo. Sin embargo, las monografías para los APIs solamente establecen los ensayos mínimos que se deben realizar y, tal y como se indica en la Directriz ICH Q3A, el ensayo de metales pesados se debe utilizar en principio para controlar la calidad general del proceso cubriendo la aparición de metales derivados del equipo de fabricación y del ambiente.

En otros casos no se incluyó el ensayo de cenizas sulfatadas en las especificaciones del API, sin aportarse una justificación adecuada. Este ensayo suele emplearse para determinar la presencia de cationes presentes en sustancias orgánicas o inorgánicas (empleadas como catalizadores o reactivos en la síntesis del API) y su ausencia debe estar justificada.

También hubo APIMFs en los que las especificaciones propuestas para el API no incluyeron un ensayo de identificación del polimorfo. Este ensayo fue requerido, de acuerdo con los principios de la Directriz ICH Q6A, en el caso de APIs con una baja solubilidad acuosa que pudiesen presentarse en forma de diferentes polimorfos.

En otros casos se requirieron ensayos de rotación óptica específica o de pureza enantiomérica en la especificación para APIs enantioméricos.

Este tipo de deficiencia podría denotar una falta de conocimiento de las directrices por parte de los titulares de los APIs. También puede explicarse por la voluntad de los fabricantes de limitar el número de ensayos a realizar para liberar los lotes del API.

– **Deficiencia común 4: *Los límites propuestos para atributos distintos de las impurezas no se consideraron adecuados.***

Esta deficiencia fue recogida 38 veces en los APIMFs del estudio (Tabla 4-19) siendo significativamente menor que el número de deficiencias relativas a límites inadecuados para las impurezas en la especificación del API.

En algunos casos estas deficiencias estuvieron referidas a límites para ensayos como el de contenido en agua, rotación óptica específica, cenizas sulfúricas, metales pesados, valoración del API, etc. que eran más laxos que los indicados en las monografías de farmacopeas reconocidas por el PQTm. Estos límites indicados en las monografías suelen tomarse como referencia o requisito mínimo, aunque el fabricante no haga referencia a la monografía en particular en sus especificaciones.

En otros casos, se trató de APIs que no estaban descritos en ninguna monografía de alguna de las farmacopeas reconocidas, en cuyo caso se requirió que los límites para por ejemplo el contenido en agua, la rotación óptica específica o la valoración del API fuesen establecidos de acuerdo con datos experimentales de lotes de API. Este segundo tipo de deficiencias podría atribuirse a una falta de experiencia en la fabricación del API por lo que los fabricantes prefieren mantener límites laxos para las especificaciones, para no tener que rechazar lotes.

– **Deficiencia común 5: *Se observaron deficiencias respecto del estándar al que hacía referencia la especificación del API.***

Este tipo de deficiencia se observó 34 veces, constituyendo un 7.2% del conjunto de las subsecciones 3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.5 (Tabla 4-19).

En muchos casos esta deficiencia se recogió porque, a pesar de que el fabricante hacía referencia en la especificación del API a una farmacopea reconocida por el PQTm, los límites para los ensayos o bien los procedimientos analíticos propuestos en el APIMF no se correspondían con la monografía para el API de esa farmacopea reconocida. Tal y como se ha explicado previamente, si los fabricantes deciden hacer referencia a una monografía de farmacopea en las especificaciones para el API, entonces tienen que aplicar como mínimo todos los requisitos de la monografía en cuestión y si se aplican procedimientos analíticos diferentes, deben demostrar que éstos son al menos equivalentes a los de la monografía (tal y como se verá en el apartado respecto de las deficiencias relativas a las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3 que se explicará a continuación). De lo contrario, no podrán declarar que su API cumple con un estándar específico de farmacopea teniendo que establecer un estándar interno para sus especificaciones. Este tipo de deficiencia es único del PQTm porque se permite hacer referencia a varias farmacopeas oficiales, a diferencia de otras SRAs. Además, también se puede explicar por la dificultad de los fabricantes para interpretar las distintas monografías y requerimientos para establecer referencias a las distintas farmacopeas.

También en algunos casos, y como parte de este grupo de deficiencias, se observó que la monografía de farmacopea a la que se hacía referencia en las especificaciones del API propuestas en el APIMF había sido revisada, por lo que se requirió una revisión de las especificaciones en línea con la monografía vigente. Este tipo de deficiencias es común a todas las agencias reglamentarias y se debe al periodo de tiempo que transcurre entre la presentación de los dossiers y la evaluación, tiempo en el cual puede que las monografías se revisen. Cuando los fabricantes hacen referencia a alguna monografía de una farmacopea oficial, siempre tiene que ser con respecto a la versión vigente de la misma.

– Otras deficiencias:

Otro tipo de deficiencias que se encontraron en esta subsección en los APIMFs del estudio (37 en total) se correspondieron con observaciones heterogéneas relativas por ejemplo, a la forma de expresar los límites en la especificación del API, a los nombres químicos de las impurezas especificadas, o a aclaraciones respecto de los ensayos listados, entre otras.

4.3.3.9. Análisis de las deficiencias comunes relativas a las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3

– Deficiencia común 1: *La validación de los procedimientos analíticos se consideró insuficiente o no se aportó.*

Esta deficiencia común se observó en 196 ocasiones en los APIMFs del estudio, constituyendo la deficiencia más frecuente del conjunto de las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3 y un 3.1% de las deficiencias totales recogidas en el estudio (Tabla 4-19).

Los procedimientos analíticos, en particular aquellos para la identificación y valoración del principio activo y para la determinación de impurezas (incluyendo impurezas orgánicas, disolventes orgánicos y catalizadores metálicos) deben ser validados de acuerdo con la Directriz ICH Q2 y deben incluirse los informes de validación en la subsección 3.2.S.4.3 de acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm (tal y como se explica en el apartado 4.2.2.9).

Esta deficiencia común agrupó a observaciones respecto de una ausencia total en los APIMFs de datos de validación para algunos procedimientos analíticos internos no descritos en monografías de farmacopea o bien, respecto de validaciones para las cuales no se habían verificado todos los parámetros establecidos en la Directriz ICH Q2 (esta última situación fue más frecuente). En particular esto afectó a procedimientos para las sustancias relacionadas (para los que, por ejemplo, no se había validado la idoneidad del método para detectar determinadas impurezas individuales especificadas) aunque también a procedimientos para la detección de disolventes residuales y para la valoración cuantitativa del principio activo.

Este tipo de deficiencias podría deberse a una falta de conocimiento de las directrices técnicas por parte de los fabricantes, y por tanto de los requerimientos exigidos en el dossier. El que este tipo de documentación no sea completa también podría deberse también a que para ganar tiempo los fabricantes no validen completamente sus procedimientos analíticos antes del envío de los APIMFs o que deliberadamente esperen a que el PQTm determine si el enfoque de sus APIMFs es apropiado antes de una validación completa.

Algunas de estas deficiencias estuvieron también relacionadas con la falta de verificación (tal y como se ha explicado en el apartado 4.2.2.9) de los procedimientos analíticos para sustancias relacionadas descritos en monografías de las farmacopeas, para aquellas impurezas específicas de la ruta de síntesis del API (y que no estaban listadas en las monografías). Tal y como se indica en la Directriz de calidad del PQTm, es necesario verificar los métodos de farmacopea para cada API de cada fuente específica, porque las monografías están basadas en datos de sustancias activas producida por fabricantes específicos que no necesariamente contienen las mismas impurezas. Es

por tanto importante demostrar que el método de la farmacopea es realmente capaz de detectar las impurezas propias del API (específicas de su ruta de síntesis) y es necesario que los métodos de farmacopea sean validados completamente (respecto de todos los parámetros recomendados en la Directriz ICH Q2) para aquellas impurezas nuevas que no estén descritas en la monografía.

Este último tipo de deficiencias podría deberse también a una falta de conocimiento por parte de los fabricantes de los requerimientos técnicos respecto de los procedimientos analíticos y una vez más, de la correcta interpretación de las monografías de farmacopea.

- **Deficiencia común 2: *La descripción de los procedimientos analíticos no se aportó o no se consideró adecuada.***

Esta deficiencia común se contabilizó 50 veces en los APIMFs del estudio, constituyendo un 17.2% del conjunto de las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3 (Tabla 4-19). Agrupó a deficiencias relativas a la ausencia de descripción de algunos procedimientos analíticos o bien a su insuficiente descripción porque, por ejemplo, se omitieron detalles o bien porque los evaluadores señalaron inconsistencias en los mismos.

De acuerdo con la Directriz ICH Q2, los procedimientos analíticos deben ser descritos en el dossier y deben incluir un mínimo de información, tal como la preparación de la muestra y de los estándares de referencia y las fórmulas para los cálculos. Además, las pruebas de idoneidad del sistema que forman parte de los procedimientos analíticos también deben incluirse en la descripción y en algunos casos no se aportaron o no se consideraron adecuadas.

Este tipo de deficiencia podría deberse de nuevo a una falta de conocimiento de los requerimientos técnicos para la compilación de los APIMFs, aunque también podría deberse en algunos casos a una falta de comunicación entre los departamentos de Control y los de Registro (que se encargan de compilar los APIMFs) de las compañías fabricantes.

- **Deficiencia común 3: *No se aportaron datos de validación cruzada cuando se emplearon métodos internos para controlar APIs descritos en farmacopeas.***

Esta deficiencia común se contabilizó 18 veces en los APIMFs del estudio, constituyendo un 6.2% de las deficiencias recogidas en el conjunto de las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3 (Tabla 4-19).

Esta deficiencia se recogió cuando los fabricantes emplearon procedimientos analíticos internos o propios para el ensayo de sustancias relacionadas del API, en lugar de aquellos descritos en la farmacopea oficial a la que se hacía referencia en la especificación del API. En estos casos, y tal y como se indica en la Directriz de calidad del PQTm, cuando se declara un estándar de farmacopea el fabricante deberá demostrar que su método interno es equivalente respecto del método descrito en la farmacopea, por ejemplo analizando por ambos métodos una misma muestra de API o bien una muestra de API con impurezas añadidas.

Este tipo de deficiencia podría explicarse por el hecho de que la necesidad de hacer una validación cruzada cuando se emplean métodos no farmacopeicos no está explícitamente mencionada ni detallada en las directrices técnicas para los solicitantes excepto en la Directriz de

de calidad del PQTm que no fue publicada hasta el año 2010. También este requisito está mencionado en la Guía de contenido del dossier publicada por el EDQM para el procedimiento de Certificación de Conformidad con las Monografías de la Farmacopea Europea cuya última revisión es del año 2007, pero en cuyas versiones anteriores también se mencionaba la necesidad de aportar este tipo de validaciones cruzadas¹⁸⁷.

En todo caso, este es un requisito lógico a la hora de hacer referencia a una monografía si se emplean métodos propios, puesto que los límites para las impurezas de las monografías se consideran cualificados sobre la base de la detección y cuantificación las impurezas con los procedimientos analíticos descritos. Por este motivo debe demostrarse que los métodos propios detectan el mismo nivel de impurezas que los de las monografías. Por tanto este tipo de deficiencia refleja una vez más las dificultades de los fabricantes para interpretar las monografías de farmacopea y para emplearlas de manera adecuada.

– Otras deficiencias:

En este apartado se agruparon 26 deficiencias del conjunto de las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3 de los APIMFs (Tabla 4-19).

Éstas fueron deficiencias heterogéneas que incluyeron solicitudes de aclaración por parte del PQTm sobre los métodos empleados así como sobre los datos de las validaciones analíticas o también por ejemplo, observaciones respecto del uso de técnicas semi-cuantitativas como la cromatografía en capa fina para la determinación de impurezas en lugar de técnicas cuantitativas como el HPLC, entre otras.

4.3.3.10. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la subsección 3.2.S.4.4

- **Deficiencia común 1:** *La información sobre los lotes del API no fue satisfactoria (por ejemplo, no se incluyó información respecto del tamaño, el lugar de fabricación o la fecha de fabricación).*

Esta deficiencia común se observó 55 veces en los APIMFs del estudio, constituyendo el 51.4% de las deficiencias de la subsección y un 0.4% de las deficiencias totales (Tabla 4-19).

La subsección 3.2.S.4.4 incluye resultados analíticos de lotes de API fabricados y controlados de acuerdo con el proceso de fabricación y los métodos analíticos indicados en el APIMF. Tanto la Directriz ICH M4Q como la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA, indican que además de los resultados debe aportarse información o descripción de los lotes de API referenciados en la subsección 3.2.S.4.4. La Directriz de calidad del PQTm también especifica que los resultados deben aportarse en forma de certificados analíticos y éstos normalmente contienen los datos relativos al tamaño, fecha de fabricación y lugar de fabricación de los lotes. Sin embargo, en los APIMFs del estudio en algunos casos no se remitieron certificados analíticos

¹⁸⁷ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia. Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality. PA/PH/ CEP (04) 1 4R. Febrero de 2007. Disponible en:

http://www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_content_of_the_dossier_for_chemical_purity_mic.pdf (Marzo de 2016)

de lotes de API o bien no quedaron claros la fecha y el lugar de fabricación así como el tamaño de los lotes.

Es importante para los evaluadores verificar que los resultados analíticos del API presentados pertenecen a lotes al menos de tamaño piloto para comprobar que se trata de lotes de API representativos del proceso industrial al que se compromete el fabricante en su APIMF.

También es importante para los evaluadores conocer la fecha de fabricación de dichos lotes, porque aunque esto no se explicita claramente en ninguna de las directrices, el APIMF debe incluir lotes de API lo más recientes posibles, para que éstos también sean representativos del proceso de fabricación que se pretende utilizar una vez que se acepte el APIMF.

Además, también es importante para los evaluadores conocer el lugar exacto de fabricación de los lotes que se presentan en la subsección 3.2.S.4.4 en el caso de APIMFs en los que se propongan varios lugares de fabricación para el API o varios bloques de fabricación dentro del mismo lugar de fabricación. Tal y como se indica en la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA deben aportarse en el dossier datos del control rutinario del API para cada lugar de fabricación. De esta forma se podrá comprobar que se puede obtener el API de la calidad propuesta en todos los lugares de fabricación propuestos.

Este tipo de deficiencia podría deberse de nuevo a una falta de conocimiento por parte de los fabricantes de los requerimientos exigidos para los dossiers y una falta de experiencia en países del foro ICH.

– **Deficiencia común 2: *Se encontraron deficiencias respecto de los resultados analíticos aportados o respecto de las especificaciones incluidas en los certificados analíticos.***

Esta deficiencia común fue cuantificada 38 veces en los APIMFs del estudio, constituyendo un 35.5% de la subsección 3.2.S.4.4 (Tabla 4-19).

Esta deficiencia se refirió únicamente a problemas o inconsistencias observadas por los evaluadores del PQTm en los certificados analíticos de lotes de API remitidos en esta subsección de los APIMFs. Estos problemas pudieron deberse a la expresión de los resultados de los análisis, por ejemplo no numérica para el contenido en sustancias relacionados o en disolventes residuales, tal y como se exige en la Directriz ICH Q3A sobre impurezas. En otros casos en los certificados analíticos remitidos no figuraban algunos de los ensayos y límites de la especificación del API, es decir que los lotes que se presentaban en la subsección 3.2.S.4.4 no habían sido analizados de acuerdo con la especificación propuesta para el API.

Este tipo de deficiencias podría atribuirse de nuevo a una falta de conocimiento de los requerimientos para los dossiers, y a una falta de experiencia en la compilación de dossiers, puesto que éstos deben estar lo más completos y actualizados posible.

– **Otras deficiencias:**

Por último, se observaron en relación con la subsección 3.2.S.4.4 otras deficiencias heterogéneas (constituyendo un 13.1% de las deficiencias recogidas en esa subsección, de acuerdo con la Tabla 4-19) respecto de por ejemplo, discrepancias en los certificados analíticos aportados.

4.3.3.11. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la sección 3.2.S.5

- **Deficiencia común 1:** *La información respecto de los estándares de referencia para el API no se incluyó o se consideró insuficiente.*

Esta deficiencia común fue contabilizada 98 veces y abarcó casi la mitad de las deficiencias de esta subsección (48.8%) constituyendo un 1.5% de las deficiencias totales (Tabla 4-19).

La deficiencia común 1 consistió en la ausencia total de información o en una información deficiente en relación con los estándares de referencia para el API. Los estándares del API se emplean en ensayos de valoración, identificación o pureza y debe demostrarse que tienen una calidad apropiada para su uso, por lo que, tal y como se explica en el apartado 4.2.2.11, deben aportarse en la sección 3.2.S.5 al menos sus certificados analíticos así como datos completos de su caracterización. Cuando los fabricantes usan estándares de alguna de las farmacopeas reconocidas para el estándar de referencia primario normalmente es suficiente con aportar el número de lote (que se puede verificar en la página web de la farmacopea en cuestión). En cambio, si el estándar de referencia primario está producido internamente por el fabricante, es necesario que ese lote haya sido debidamente caracterizado y debe aportarse en la sección 3.2.S.5 información sobre su pureza y sobre los cálculos realizados para establecer su contenido.

En cuanto al estándar de referencia secundario, éste puede establecerse respecto del primario y debe aportarse en la sección 3.2.S.5 información tal y como el certificado de análisis (donde su valoración ha sido determinada frente al estándar de referencia primario) y copias legibles del espectro infrarrojo (IR) comparado de ambos estándares para demostrar que ha sido caracterizado adecuadamente frente al estándar de referencia primario.

En algunos APIMFs se omitieron por ejemplo certificados analíticos de los estándares (o bien éstos estaban caducados —lo cual puede deberse al tiempo transcurrido entre el envío del APIMF y su evaluación—) o bien se omitieron las copias de los espectros IR de los estándares primarios y secundarios. En algunos casos no quedaba claro ni siquiera cuál era el estándar de referencia primario empleado para el API o bien los evaluadores solicitaron información respecto del procedimiento de establecimiento del contenido en API del estándar de referencia primario.

Este tipo de deficiencias podría atribuirse a una falta de conocimientos de los requerimientos técnicos para los dossiers por parte de los fabricantes y quizás también a una falta de comunicación entre los departamentos de Control del API y los de Registro, que se encargan de compilar los APIMFs.

- **Deficiencia común 2:** *La información respecto de los estándares de referencia para las impurezas no se incluyó o se consideró insuficiente.*

Esta deficiencia común fue contabilizada 62 veces y constituyó un 30.8% de la sección, de acuerdo con la Tabla 4-19.

La deficiencia común 2 se refirió a una documentación ausente o inadecuada respecto de los estándares de referencia para las impurezas. Por lo general esta deficiencia consistió en la solicitud de certificados de análisis para dichos estándares porque no se habían aportado, o bien en la solicitud de aclaraciones respecto de su caracterización o respecto de si se empleaban estándares de impurezas obtenidos de alguna farmacopea.

Este tipo de deficiencias también podría atribuirse a una falta de conocimientos de los requerimientos técnicos para los dossiers por parte de los fabricantes y una falta de experiencia en la compilación de DMFs o de APIMFs, si bien la Directriz ICH M4Q no menciona explícitamente a los estándares de referencia para las impurezas, por lo que puede que este aspecto no esté del todo claro para los solicitantes.

- **Deficiencia común 3:** *No se usaron estándares oficiales como estándares primarios de referencia.*

Este grupo de deficiencias fue contabilizado 32 veces, constituyendo un 15.9% de la sección (Tabla 4-19).

Tal y como se explica en el apartado 4.2.2.11, de acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm, cuando se declare que el API y sus especificaciones cumplen con un estándar de farmacopea determinado, el estándar de referencia primario empleado debe ser obtenido de esa farmacopea declarada (si está disponible). Esta deficiencia común agrupó por tanto las situaciones en las que en las especificaciones del API se refería a una de las farmacopeas reconocidas por el PQTm, pero en cambio no parecía utilizarse como estándar de referencia primario el material oficial recogido en la monografía.

Este tipo de deficiencia es de nuevo específica de los dossiers evaluados por el PQTm (puesto que se permite que se haga referencia a varias farmacopeas oficiales) y el requerimiento se refleja en la Directriz de calidad del PQTm que no fue publicada hasta el año 2010, por lo que esto puede explicar que fabricantes sin experiencia previa en el PQTm lo omitiesen en sus APIMFs. Además, y tal y como se ha mencionado previamente, puede que algunos fabricantes tengan dificultades en la interpretación y correcto uso de las monografías de farmacopea.

- **Otras deficiencias:**

En este apartado se agruparon otras deficiencias de la sección (9 en total de acuerdo con la Tabla 4-19) correspondientes a aclaraciones varias solicitadas por los evaluadores respecto de esta sección.

4.3.3.12. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la sección 3.2.S.6

- **Deficiencia común 1:** *Las especificaciones no incluyeron un ensayo de identificación adecuado para el material de acondicionamiento primario en contacto con el API o no se aportaron espectros infrarrojo.*

Esta deficiencia común se contabilizó 59 veces en los APIMFs del estudio constituyendo un 50.9% de las deficiencias encontradas en la sección 3.2.S.6, de acuerdo con la Tabla 4-19.

Este grupo de deficiencias fue referido a la identificación del material de acondicionamiento primario (generalmente bolsas de polietileno) que no fue debidamente avalada mediante un ensayo de IR en su especificación o mediante la aportación de espectros infrarrojos. De acuerdo con la Directriz ICH M4Q, las especificaciones de cada componente del acondicionamiento primario deben incluir un ensayo de identificación. La Directriz de calidad del PQTm además especifica que el ensayo de identificación de la especificación del material de acondicionamiento primario debe ser específico como, por ejemplo, un ensayo por IR. El requisito de enviar el espectro infrarrojo no está estipulado en las directrices por lo que esto podría explicar el que los titulares de los APIMFs no los incluyeran. De hecho el espectro ya no se solicita a día de hoy en los APIMFs.

- **Deficiencia común 2:** *No se aportaron evidencias del cumplimiento de los materiales de acondicionamiento primario respecto de los requerimiento alimentarios/farmacéuticos.*

Esta deficiencia fue contabilizada 19 veces, constituyendo un 16.4% de las deficiencias de la subsección (Tabla 4-19).

Tal y como acabamos de mencionar, la gran mayoría de los acondicionamientos primarios de los APIs descritos en los APIMFs estaban constituidos por envases (generalmente bolsas) de plástico (generalmente polietileno), para los que se requirieron declaraciones de que el material cumplía con la legislación para alimentos o para productos farmacéuticos.

De acuerdo con la Directriz sobre envases para productos farmacéuticos de la OMS, los requerimientos para los materiales acondicionamientos de los productos farmacéuticos son más exigentes que para los productos alimentarios, aunque en la práctica, y para los APIs se suele aceptar que los fabricantes declaren que los materiales de los envases primarios cumplen con los requerimientos para los envases de alimentos, tal y como recomienda la EMA¹⁸⁸.

Este requerimiento no está claramente reflejado en las directrices, por lo que esto podría explicar el que algunos fabricantes lo omitiesen de sus APIMFs, sobre todo si no tenían mucha experiencia en compilar APIMFs o DMFs

- **Deficiencia común 3:** *La descripción de los envases y materiales de acondicionamiento fue insuficiente.*

Esta deficiencia fue contabilizada 19 veces, constituyendo un 14.7% de las deficiencias de la sección 3.2.S.6 (Tabla 4-19).

La Directriz ICH M4Q y la Directriz de calidad del PQTm indican claramente que dicha sección debe incluir una descripción del envase y sistema de cierre incluyendo los materiales de cada componente del envase primario, por lo que esta deficiencia también pudo deberse a una falta de conocimiento de los requerimientos técnicos de los dossiers para los APIs.

¹⁸⁸ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on plastic immediate packaging materials. CPMP/QWP/4359/03. Mayo de 2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003448.pdf (Marzo de 2016)

– Otras deficiencias:

En este apartado se cuantificaron un pequeño grupo heterogéneo de deficiencias relativas a aclaraciones sobre la información aportada en la sección 3.2.S.6.

4.3.3.13. Análisis de las deficiencias comunes relativas a la sección 3.2.S.7

– Deficiencia común 1: *No se propusieron unas condiciones de almacenamiento o las condiciones de almacenamiento propuestas no se consideraron aceptables.*

Esta deficiencia fue muy frecuente ya que se contabilizó 173 veces (Tabla 4-19), así que afectó aproximadamente a más del 90% de los APIMFs del estudio. En algunos casos no se propuso ninguna condición de conservación para el API o bien las condiciones de conservación propuestas para el API en el etiquetado no se consideraron apropiadas para el API. En otros casos los evaluadores no consideraron adecuadas las condiciones empleadas en el estudio de estabilidad a largo plazo.

La ausencia de propuesta de unas condiciones de conservación para el etiquetado del API en los APIMFs (entendiendo por ellas: una temperatura de conservación por encima de la cual no se debe conservar el API así como declaraciones adicionales que se pueden requerir dependiendo de la labilidad del API como “*proteger de la luz*” o “*proteger de la humedad*”) podría explicarse por una falta de conocimiento de los fabricantes sobre los requerimientos regulatorios, además de una falta de experiencia en el envío de DMFs. De manera frecuente los fabricantes indicaron en sus APIMFs condiciones de conservación tales como “*mantener a temperatura ambiente*” que no son aceptables desde un punto de vista regulatorio, tal y como se indica en la Directriz ICH Q1A, y omitieron las declaraciones sobre la luz y la humedad. Tal y como se ha explicado anteriormente, la declaración “*proteger de la luz*” debe incluirse como parte del etiquetado en función de los estudios de fotoestabilidad, si bien los fabricantes pueden, de acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm referirse a las indicaciones sobre la necesidad de proteger el API de la luz a alguna monografía de una farmacopea oficial reconocida por el PQT. En cuanto a humedad, tal y como se explica en el apartado 4.2.2.13, la Directriz de estabilidad de la OMS señala que debe indicarse en el etiquetado “*proteger de la humedad*” cuando sea necesario en los casos en los que el API haya mostrado inestabilidad en condiciones aceleradas a 40°C/75% HR o cuando el API se destine a las zonas climáticas III o IV pero el estudio de estabilidad a largo plazo no se haya realizado a una HR alta de 75%.

La omisión de estas declaraciones en los APIMFs podría ser debida a una falta de conocimiento de las directrices. Sin embargo, y respecto a la temperatura que se indica como parte del etiquetado de los APIs, también es posible que los fabricantes tuviesen en cuenta la directriz de la EMA para el establecimiento de condiciones de conservación que permite que para APIs que han demostrado ser estables a 25±2°C/60±5% HR o 30±2°C/65±5% HR (condiciones a largo plazo) y a 40±2°C/75±5% HR (condiciones aceleradas) se indique en el etiquetado que el producto “*no requiere condiciones especiales de conservación*”¹⁸⁹. Esto puede ser sin duda un factor de

¹⁸⁹ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on declaration of storage conditions. Annex to Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products. CPMP/QWP/609/96/Rev 2. Noviembre de 2007. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003468 (Marzo de 2016)

confusión para aquellos fabricantes con experiencia en la remisión de dossiers en Europa ya que en la Directriz de Estabilidad de la OMS solamente se reconocen como condiciones de conservación a ser indicadas en el etiquetado de los APIs las siguientes fórmulas: “*No conservar por encima de 25°C*”, “*No conservar por encima de 30°C*”, “*Conservar en nevera de 2 a 8°C*” y “*Conservar en el congelador*”. En el PQTm no se contempla por tanto en ningún caso que el API no requiera de condiciones especiales de conservación como en Europa, puesto que no se puede aceptar para países de las zonas climáticas III y IV un etiquetado del API que no incluya una temperatura máxima de almacenamiento.

Por otra parte, los requerimientos del PQTm en cuanto al establecimiento de las condiciones de conservación y en cuanto a las condiciones de temperatura y humedad de los estudios de estabilidad a largo plazo son diferentes de los requerimientos ICH, por entenderse que los productos que se presentan al PQTm van a ser comercializados y empleados en zonas climáticas más extremas (zonas III y IV, incluyendo las zonas IVa y IVb). Así pues, para los APIMFs el PQTm exige, de acuerdo con la Directriz de calidad del PQTm, que se realicen estudios de estabilidad a largo plazo a $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%$ HR o bien a $30\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%$ HR, salvo que se demuestre que el API es inestable a estas temperaturas. Sin embargo, en una gran parte de los APIMFs del estudio los fabricantes escogieron presentar estudios de estabilidad a largo plazo a $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%$ HR (siendo éstas las condiciones a largo plazo que se suelen exigir a los países de la conferencia ICH que se sitúan en las zonas climáticas I y II) por lo que los evaluadores les solicitaron datos a $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%$ HR ó $30\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%$ HR, o bien un compromiso de realizar el estudio a 30°C (con el fin de modificar las condiciones de conservación del API a “*no conservar por debajo de 30°C*” una vez se tuviesen suficientes datos de este estudio), salvo que pudiesen demostrar la inestabilidad del API a 30°C . Este tipo de deficiencia en los APIMFs es de alguna manera lógica puesto que es posible que los fabricantes escogieran en muchos casos realizar sus estudios de estabilidad a $25^{\circ}\text{C}/60\%$ HR para dirigirse a los países de las zonas climáticas I y II. Sin embargo la Directriz ICH Q1A establece que $30^{\circ}\text{C}/65\%$ HR son también condiciones aceptables a largo plazo para estos países de las zonas I y II, por lo que este tipo de deficiencias se puede explicar también por una falta de conocimientos de los requerimientos regulatorios o una falta de planificación por parte de los fabricantes.

- **Deficiencia común 2:** *Los datos de estabilidad aportados no avalaron el periodo de reensayo propuesto o se requirieron datos/información actualizados de estabilidad.*

Esta deficiencia común fue contabilizada 135 veces en los APIMFs, constituyendo un 21.2% de las deficiencias del conjunto de las subsecciones de estabilidad, de acuerdo con la Tabla 4-19. De hecho, en más de la mitad de los APIMFs del estudio, no se pudo aceptar el periodo de reensayo propuesto por el fabricante.

En algunos casos esta deficiencia se debió a que no se aportaron los datos mínimos (es decir datos correspondientes a 6 meses) requeridos para los estudios de estabilidad formales a largo plazo y en condiciones aceleradas. En otros casos la deficiencia se recogió porque los estudios de estabilidad aportados eran antiguos y no se correspondían con los datos del API y de su control aportados en el dossier.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, los fabricantes propusieron una extrapolación de los datos a tiempo real superior a la permitida. Esta última situación es muy frecuente ya que los fabricantes envían sus dossiers con los datos mínimos de estabilidad una vez que disponen de ellos para ir ganando tiempo, y proponen el periodo de reensayo que esperan avalar una vez finalicen sus estudios de estabilidad. De esta manera pueden ir aportando la actualización de los estudios de estabilidad conforme van enviando sus alegaciones a las deficiencias recibidas. Esta es una práctica bastante común, para que vaya avanzando la evaluación a medida que crecen los datos de estabilidad. Así que cuando los estudios de estabilidad que avalan el periodo de reensayo están en curso, los evaluadores suelen solicitar para la siguiente ronda de evaluación datos actualizados de estabilidad.

Finalmente, pero esta vez en un reducido número de casos, los datos de estabilidad no se consideraron satisfactorios y no avalaron el periodo de reensayo propuesto. Esto pudo darse por tendencias de degradación observadas en los estudios de estabilidad formales, sobre todo respecto del incremento de productos de degradación o bien por incremento del contenido en agua. Sin embargo esta deficiencia no es típica de los APIMFs nuevos que son evaluados por primera vez puesto que, tal y como se ha explicado previamente, contienen datos de estabilidad a tiempo real limitados.

- **Deficiencia común 3: *Se encontraron deficiencias respecto del protocolo de estabilidad o se requirieron compromisos de estabilidad.***

Esta deficiencia común constituyó un 15.7% de las deficiencias del conjunto de las secciones de estabilidad, de acuerdo con la Tabla 4-19, y agrupó a aquellas deficiencias relativas a los protocolos de estabilidad o a los compromisos de estabilidad.

En cuanto a los protocolos de estabilidad, éstos deben detallar, tal y como se indica en la Directriz ICH M4Q (apartado 4.2.2.13 de esta tesis), los números de los lotes de estabilidad y sus tamaños, los métodos analíticos, criterios de aceptación, referencias de los métodos analíticos, descripción del envase, frecuencia de ensayo, descripción de las condiciones de conservación y otros parámetros específicos aplicables para el API. Este grupo de deficiencias incluyó un pequeño número de casos en los que no se había remitido el protocolo de estabilidad para los lotes anuales de estabilidad o bien situaciones en las que el protocolo estaba incompleto y requería una revisión o en las que los evaluadores solicitaron aclaraciones.

Las deficiencias más frecuentes de este grupo fueron sin embargo las relativas a los compromisos de estabilidad. Los fabricantes deben comprometerse a finalizar los estudios de estabilidad en curso hasta el final del periodo de reensayo/validez propuesto, a estudiar la estabilidad del API en un total de tres lotes industriales y a someter a estudios de estabilidad un lote de API anualmente (salvo que no se fabrique ningún lote ese año). Este tipo de deficiencia recogió en general la ausencia de alguno de éstos compromisos y puede deberse a la falta de experiencia en la compilación de APIMFs y al desconocimiento de requerimientos de estabilidad en los dossiers.

- **Deficiencia común 4: *Se encontraron deficiencias respecto de los métodos analíticos. Por ejemplo no se aportaron estudios de degradación forzada o no se incluyó la información respecto de los métodos analíticos empleados en los estudios de estabilidad.***

Este grupo de deficiencias constituyó un 14.0% del conjunto de las subsecciones de estabilidad, de acuerdo con la Tabla 4-19, y está directamente relacionado con las subsecciones 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3.

Una gran parte de las deficiencias recogidas en este grupo se refirió a la ausencia de estudios de estabilidad de degradación forzada. Estos estudios, en los que se aplican condiciones extremas tal y como se explica en el apartado 4.2.2.13 de esta tesis, permiten determinar si los procedimientos analíticos para la valoración cuantitativa del API y para el contenido en impurezas son indicadores de estabilidad, de tal manera que permitan detectar la degradación del API (detectando por tanto una disminución del contenido en API y un incremento de los productos de degradación, respectivamente). Este tipo de deficiencia refleja una falta de conocimiento de las Directrices ICH Q2 e ICH Q1A, de validación de métodos analíticos y de estabilidad respectivamente.

En este grupo de deficiencias también se encontraron casos en los que los APIMFs sí que incluían este tipo de estudios en condiciones forzadas pero en los que los evaluadores requirieron aclaraciones, cromatogramas representativos o estudios adicionales.

Por último, otro tipo de deficiencia frecuente cuantificado en este grupo de deficiencias comunes estuvo relacionado con una solicitud por parte de los evaluadores para que los fabricantes confirmasen que los procedimientos analíticos empleados durante los estudios de estabilidad eran los mismos que los que estaban descritos para la liberación del API en la subsección 3.2.S.4.2. Es importante este dato porque los procedimientos analíticos descritos en la subsección 3.2.S.4.2 son aquellos que están validados (de acuerdo con la subsección 3.2.S.4.3) y son los métodos oficiales que se proponen para la liberación del API en la especificación del API. El uso de procedimientos analíticos diferentes de los incluidos en la sección 3.2.S.4 para los estudios de estabilidad no garantiza por tanto que el API sea adecuadamente controlado, por lo que estos estudios no avalan necesariamente el periodo de reensayo propuesto. El uso de métodos analíticos diferentes durante el estudio de estabilidad debe por tanto señalarse en el dossier y ser justificado, y cualquier nuevo método analítico debe ser adecuadamente validado para el API producido por la ruta de síntesis propuesta, tal y como se recomienda en la Directriz de calidad del PQTm (apartado 4.2.2.13 de esta tesis). Este tipo de deficiencia pudo aparecer también en los casos en los que en la sección de estabilidad de los APIMFs se presentaron estudios de estabilidad antiguos.

- **Deficiencia común 5: *Los resultados de estabilidad no fueron satisfactorios o determinados ensayos no se realizaron durante los estudios de estabilidad.***

Este grupo de deficiencias constituyó un 9.1% del conjunto de las subsecciones de estabilidad y fue contabilizado en 58 ocasiones (Tabla 4-19).

Las deficiencias se debieron a que los evaluadores requirieron aclaraciones respecto de los resultados encontrados durante los estudios de estabilidad. También las deficiencias se debieron a que los estudios de estabilidad no incluyeron los ensayos (de la especificación a la liberación del API) para todos los atributos susceptibles de cambiar a lo largo del tiempo o bien se omitieron ensayos para productos de degradación, por lo que los estudios de estabilidad se consideraron incompletos para avalar el periodo de reensayo propuesto para el API.

Este tipo de deficiencia podría atribuirse a una falta de experiencia de los fabricantes en la compilación de APIMFs y en las exigencias de las agencias reguladoras de medicamentos.

- **Deficiencia común 6:** *La información respecto de los lotes de estabilidad fue insuficiente. Por ejemplo, se omitieron datos tales como el tamaño de los lotes, certificados analíticos a la liberación, lugar de fabricación, envase o proceso de preparación.*

Este grupo de deficiencias se cuantificó 49 veces en los APIMFs del estudio constituyendo un 7.7% del conjunto de las subsecciones de estabilidad, de acuerdo con la Tabla 4-19.

Cuando en la sección 3.2.S.7 de los APIMFs se incluyen referencias a lotes de API sometidos a los estudios de estabilidad que no son los mismos que los que se mencionan en la subsección 3.2.S.4.4, es necesario documentar estos lotes para verificar su tamaño, fecha de fabricación, proceso y lugar de fabricación, envase, etc con el objetivo de confirmar que dichos lotes de estabilidad son representativos del API fabricado en las condiciones propuestas en el APIMF. Por eso en determinadas ocasiones los evaluadores solicitaron los certificados de análisis de esos lotes.

Este tipo de deficiencia denota una falta de experiencia en la compilación de los APIMFs o DMFs por parte de los fabricantes y quizás también una falta de comunicación entre el departamento de Registro del fabricante y el departamento de Control que ha efectuado los estudios de estabilidad.

- **Otras deficiencias:**

Este pequeño grupo de deficiencias (5.0%, de acuerdo con la Tabla 4-19 del conjunto de las subsecciones de estabilidad) contuvo otras deficiencias heterogéneas como, por ejemplo, requerimientos de aclaración respecto a las instalaciones donde se almacenaba el API o respecto a discrepancias encontradas en los estudios de estabilidad relacionadas con las fechas en las que se analizaron los lotes, entre otras.

4.4. Análisis comparativo de las deficiencias encontradas en los APIMFs con estudios de deficiencias recogidas en dossiers de APIs evaluados por SRAs

Existen pocos estudios publicados en relación con las deficiencias de calidad encontradas por las autoridades reguladoras de medicamentos en materia de APIs, y éstos pertenecen a SRAs, puesto que tal y como se ha mencionado previamente, los APIs y los DMFs que los describen, no son evaluados de forma completa más que por agencias situadas en países desarrollados.

Los APIs descritos en los APIMFs evaluados por el PQTm e incluidos en este estudio son principios activos destinados a mercados emergentes. Se trata de APIs de categorías terapéuticas específicas (descritos en el Anexo de esta tesis) que se emplean en la fabricación de medicamentos prioritarios para pacientes de países en desarrollo. Por eso además, podría ser interesante comprobar si existen diferencias en los APIMFs con respecto a los estudios de las SRAs, a quienes acuden compañías farmacéuticas que se dirigen a países desarrollados.

Con este objetivo se han identificado varios estudios publicados relativos a deficiencias de calidad de los APIs recogidas por la Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA), el EDQM y la EMA ^{190,191,192,193,194,195,196}.

A continuación se contrastan los resultados del estudio de los APIMFs con los de dichas publicaciones para determinar si en los APIMFs evaluados por el PQTm se recogieron el mismo tipo de deficiencias de calidad de los APIs que en las SRAs.

¹⁹⁰ Schwartz P. Drug master file review issues at the Office of Generic Drugs. *J Generic Med.* 2006; 3(4): 280-6.

¹⁹¹ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top deficiencies found during first assessment of new applications from October 2007 to December 2007. PA/PH/CEP (08)11 rev 00. Septiembre de 2008. Disponible bajo petición al EDQM.

¹⁹² Vicente, N. Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). CEP submissions: how to prepare a new application? Presentación en la Conferencia Técnica IPA/EDQM/IPC de 2010 de 28-29 de enero de 2010, Mumbai (India). Disponible en: <http://www.ipapharma.org/events/IPA%20-%20EDQM%20pdf/Nathalie%20Vicente%20-%20How%20to%20prepare%20New%20Application.pdf> (Marzo de 2016)

¹⁹³ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top ten deficiencies, new applications for Certificates of Suitability (end 2009). PA/PH/CEP (10) 65. Junio de 2010. Disponible bajo petición al EDQM.

¹⁹⁴ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top ten deficiencies (beginning 2011). Disponible bajo petición al EDQM.

¹⁹⁵ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top ten deficiencies, new applications for Certificates of Suitability (2011). PA/PH/CEP (12) 15. Junio de 2012. Disponible en: https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/paphcep_12_15.pdf (Marzo de 2016)

¹⁹⁶ Borg JJ, Robert JL, Wade G, Aislaitner G, Pirozynski M, Abadie E, Salmonson T, Vella Bonanno P. Where is industry getting it wrong? A review of quality concerns raised at day 120 by the Committee for Medicinal Products for Human Use during European Centralised Marketing Authorisation Submissions for chemical entity medicinal products. *J Pharm Pharm Sci.* 2009; 12(2): 181-98.

4.4.1. Comparación con las deficiencias para los APIs recogidas por la USFDA

La USFDA es la autoridad estadounidense responsable de la regulación de los medicamentos y aunque dispone de directrices propias, forma parte de la Conferencia ICH, por lo que también hace referencia a las directrices ICH.

En un artículo publicado en el año 2005 se resumían de manera cualitativa las deficiencias comunes encontradas en los DMFs enviados a la USFDA¹⁹⁷. El objetivo de este artículo era señalar a la industria los problemas más frecuentes, en forma de ejemplos ilustrativos, encontrados en los DMFs evaluados por la USFDA (como parte del estudio de las solicitudes de autorización de medicamentos genéricos). El artículo no ofrece datos cuantitativos pero sí que recoge varios aspectos importantes. El primero es que pone de manifiesto el retraso en la autorización de medicamentos genéricos por parte de la USFDA debido al número de deficiencias encontradas en los DMFs, situación similar a la del PQTm con los APIMFs. Por otra parte el artículo señala como deficiencias comunes recogidas en los DMFs problemas en relación con la fabricación de los APIs, con la calidad de los materiales de partida, reactivos y disolventes, así como problemas relacionados con el control del API y en particular los límites para las impurezas (de acuerdo con los principios de la Directriz ICH Q3A) y con la estabilidad de los APIs. Por tanto, la mayor parte de las deficiencias comunes recogidas en los DMFs que se citan en este artículo fueron también recogidas en el estudio de los APIMFs como deficiencias comunes. Sin embargo, puesto que el estudio de la USFDA no fue cuantitativo, no se ha podido comparar la proporción de las deficiencias señaladas con los resultados del estudio de los APIMFs, pero el artículo sí que menciona que, al igual que en los APIMFs, los problemas relacionados con los materiales de partida fueron uno de los más frecuentemente recogidos en los DMFs.

Asimismo y de manera más reciente, se ha señalado también la dificultad que tienen los titulares de DMFs remitidos a la USFDA para designar materiales de partida adecuados y cómo se ha observado un incremento de intermedios de fabricación producidos por terceros que son propuestos como materiales de partida en dichos DMFs, retrasando en consecuencia la evaluación de las solicitudes de comercialización de medicamentos genéricos¹⁹⁸.

No se han encontrado artículos posteriores donde se describan deficiencias comunes recogidas tras la evaluación de los DMFs enviados a la USFDA, pero sí que recientemente se ha publicado otro estudio relativo a los DMFs para APIs empleados en medicamentos genéricos, donde se señalan los problemas más frecuentes encontrados en la fase de validación de estos DMFs¹⁹⁹. En este estudio se publican resultados tras la implementación de un procedimiento de validación técnica para los DMFs iniciado en el año 2012 por la USFDA. Esta validación técnica de los DMFs fue introducida para reducir el número de deficiencias en la fase de evaluación científica propiamente dicha de los DMFs y de esta forma disminuir los retrasos en la aceptación de los DMFs. El estudio cubrió las deficiencias

¹⁹⁷ Schwartz P. Drug master file review issues at the Office of Generic Drugs. *J Generic Med.* 2006; 3(4): 280-6.

¹⁹⁸ Scott B. Designation of Regulatory Starting Materials in the Manufacturing of Drug Substances: Impact on ANDA Review Time. *Journal of Validation Technology* [Autumn 2011]: 8-11. Disponible en: <http://www.ivtnetwork.com/sites/default/files/Designation%20of%20Regulatory%20Starting%20Materials.pdf> (Marzo de 2016)

¹⁹⁹ Zhang H, Li H, Song W, Shen D, Skanchy D, Shen K, Lionberger RA, Rosencrance SM, Yu LX. Completeness Assessment of type II Active Pharmaceutical Ingredient Drug Master Files under Generic Drug User Fee Amendment: Review Metrics and Common Incomplete Items. *The AAPS Journal.* 2014; 16 (5): 1132-41.

administrativas y técnicas recogidas en los DMFs en la fase de validación a lo largo de 6 meses (entre octubre de 2012 y abril de 2013) y presenta las deficiencias técnicas más frecuentes observadas, clasificadas por sección del CTD. Este estudio solamente refleja las deficiencias recogidas en los DMFs en la fase de validación técnica, cuyo objetivo no es hacer una evaluación científica completa del dossier, si no determinar si el DMF es completo desde un punto de vista técnico. Por tanto no se pueden comparar cuantitativamente los resultados de este estudio con las deficiencias recogidas en los APIMFs, puesto que éstas fueron recogidas en la fase de evaluación científica completa de los APIMFs.

Sin embargo sí que es importante resaltar que en este estudio de la USFDA se señala que de manera muy frecuente las secciones 3.2.S.1, 3.2.S.2, 3.2.S.3 y 3.2.S.5 de los DMFs enviados a la USFDA estaban incompletas, y el tipo de deficiencias referidas en estas secciones son, en la mayoría de los casos, muy similares a deficiencias comunes recogidas en los APIMFs del estudio para las mismas secciones del CTD. Por ejemplo en este artículo se indica también que en un quinto de los DMFs del estudio la descripción del proceso de fabricación del API a partir del material de partida no era completa, y que en particular esto se debió sobre todo a situaciones en las que el material de partida propuesto no había sido justificado de acuerdo con los principios de la Directriz ICH Q11, aspecto que se consideró crítico. El artículo señala que en estos casos se requirieron redefiniciones del material de partida directamente en la fase de validación del DMF para que el dossier fuese reorganizado.

En este artículo también se explica que no se encontraron muchas deficiencias en la fase de validación de los DMFs remitidos a la USFDA en las secciones 3.2.S.4 y 3.2.S.7 de control y estabilidad respectivamente, puesto que dicha fase solamente contempló para estas secciones la presencia o no de la información requerida. Pero en cambio el artículo destaca que en más del 10% de los DMFs se observó que no se habían aportado con respecto a la sección 3.2.S.4 (de control del API) datos de validación relativos al uso de métodos analíticos descritos en la USP. De hecho, el artículo destaca la necesidad de que los métodos de la USP sean verificados en relación con las impurezas propias del método de síntesis del API que no estén descritas en la USP y de que cuando se usen métodos internos o propios en lugar de los métodos de la USP, se aporten datos de validación cruzada. Por tanto en este artículo, se pone de manifiesto al igual que en el estudio de los APIMFs, la dificultad de algunos fabricantes para emplear e interpretar las monografías de farmacopea (en este caso, la farmacopea oficial para Estados Unidos).

Por último, este artículo indica que solamente un 20% de los DMFs validados en los meses del estudio fueron considerados como DMFs “completos” pasando entonces a la fase de evaluación técnica propiamente dicha. Esto pone de manifiesto que al igual que los fabricantes que remiten APIMFs al PQTm, los fabricantes que remiten DMFs a la USFDA también parecen tener dificultades a la hora de preparar DMFs completos y quizás esto se deba también a una falta de conocimiento de los requerimientos exigidos o a una falta de claridad de las guías.

Por tanto parece que al igual que en el PQTm con los APIMFs, la falta de calidad de los DMFs remitidos a la USFDA genera también retrasos en la autorización final de medicamentos genéricos y que muchas de las deficiencias identificadas en los APIMFs y en los DMFs son comunes.

4.4.2. Comparación con las deficiencias para los APIs recogidas por el EDQM

Se han comparado también los resultados de estudio de los APIMFs con los estudios que publicó anualmente el EDQM en los años 2007-2011, en relación con la lista de las 10 deficiencias más frecuentes recogidas en sus cartas de deficiencias tras la evaluación de los expedientes remitidos para su procedimiento de Certificación de Conformidad con las Monografías de la Farmacopea Europea (documentos “top ten deficiencias” de los años 2007-2011)^{200,201,202,203,204}. No se han encontrado estudios posteriores al año 2011.

Recordemos que, como se ha explicado previamente, este procedimiento permite a los fabricantes de APIs la obtención de los CEPs. Los CEPs se emplean de manera oficial en Europa, pero también están reconocidos oficialmente en otros muchos países, y avalan la calidad de los APIs descritos en monografías de la Farmacopea Europea en las solicitudes de autorización de comercialización de un medicamento. Se trata de un procedimiento centralizado de evaluación mediante el cual los fabricantes de principio activo o solicitantes envían al EDQM un expediente donde se describe la calidad del API, que en este caso no está ligada a un medicamento o producto terminado específico.

a) Comparación cuantitativa:

No se pueden comparar cuantitativamente los resultados del estudio de los APIMFs con los resultados incluidos en las publicaciones del EDQM porque se desconoce el método de conteo de las deficiencias empleado por el EDQM. Sin embargo sí que parece que en números absolutos, las cartas de los APIMFs presentaron en media un mayor número de deficiencias que las cartas expedidas tras la evaluación de los dossiers para el EDQM puesto que el número medio de deficiencias observado para cada solicitud en el EDQM estuvo entre 7 y 10 en los años 2007, 2009 y 2011. Además, el límite inferior del rango del número de deficiencias observadas en los APIMFs (con un valor de 9, tal y como se indica en el apartado 4.3) excede sustancialmente del obtenido por el EDQM, que fue de cero en los años 2007 y 2011, y de 2 en el año 2009. Los datos de media y rango del número de deficiencias no fueron publicados por el EDQM en los años 2008 y 2010.

²⁰⁰ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top deficiencies found during first assessment of new applications from October 2007 to December 2007. PA/PH/CEP (08)11 rev 00. Septiembre de 2008. Disponible bajo petición al EDQM.

²⁰¹ Vicente, N. Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). CEP submissions: how to prepare a new application? Presentación en la Conferencia Técnica IPA/EDQM/IPC de 2010 de 28-29 de enero de 2010, Mumbai (India). Disponible en: <http://www.ipapharma.org/events/IPA%20-%20EDQM%20pdf/Nathalie%20Vicente%20-%20How%20to%20prepare%20New%20Application.pdf> (Marzo de 2016)

²⁰² Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top ten deficiencies, new applications for Certificates of Suitability (end 2009). PA/PH/CEP (10) 65. Junio de 2010. Disponible bajo petición al EDQM.

²⁰³ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top ten deficiencies (beginning 2011). Disponible bajo petición al EDQM.

²⁰⁴ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top ten deficiencies, new applications for Certificates of Suitability (2011). PA/PH/CEP (12) 15. Junio de 2012. Disponible en: https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/paphcep_12_15.pdf (Marzo de 2016)

Es posible que en el estudio de los APIMFs se haya contabilizado un número mayor de deficiencias por la metodología empleada (es decir por cómo se recopilaron y clasificaron las deficiencias). También es posible que las cartas de deficiencias del PQTm tras la primera evaluación de los APIMFs contengan un mayor número de deficiencias con respecto a las del EDQM porque para los APIMFs no se realizaba una validación técnica previa (la fase de validación fue únicamente administrativa y por tanto las cartas de deficiencias de los APIMFs incluidas en este estudio contienen todas las deficiencias recogidas sin un primer filtro técnico). Sin embargo en el EDQM (al igual que en la USFDA) los dossieres son validados técnicamente antes de su evaluación, de tal manera que hay deficiencias que deben ser resueltas por los fabricantes antes de que el expediente pase a ser evaluado como, por ejemplo, aquellas relativas a la fabricación y control de los materiales de partida o bien al arrastre de impurezas y disolventes al API final²⁰⁵. Estos dos puntos podrían por tanto explicar que el número de deficiencias recogidas en los APIMFs por el PQTm sea mayor que el número de deficiencias recogidas por el EDQM.

Sin embargo también es posible que ese mayor número de deficiencias observado en media en los APIMFs pueda deberse a que haya diferencias entre el tipo de fabricantes que presentaron sus dossieres al EDQM y al PQTm. El procedimiento de Certificación de Conformidad con las Monografías de la Farmacopea Europea está principalmente dirigido a fabricantes que tienen interés en comercializar sus APIs a través de medicamentos que van a ser registrados en países europeos o en otros países que reconocen los CEPs. En cambio, tal y como se ha explicado, en el PQTm los medicamentos (y sus APIs) están dirigidos a países en desarrollo y puede que no todos los fabricantes que presentan sus APIMFs tengan siempre experiencia reglamentaria (por el tipo de API que fabrican y el mercado al que va dirigido). De hecho, desde el PQTm se anima a los fabricantes que produzcan APIs de interés para el programa y con poca experiencia reglamentaria en países ICH, a que presenten sus APIMFs. Esto se hace para incrementar la disponibilidad de APIs y medicamentos prioritarios de calidad adecuada y como parte de las actividades de refuerzo de las capacidades de la OMS (puesto que los fabricantes se benefician de conocimientos en materia de regulación de medicamentos y de una evaluación pormenorizada de sus productos que así pueden mejorar). Por este motivo, algunos de los fabricantes que remiten APIMFs al PQTm pueden utilizar esta oportunidad para adquirir experiencia regulatoria que luego les permitiría presentar sus productos a las SRAs. Por tanto, y desde una perspectiva cuantitativa, es posible que en media, los fabricantes que remitieron APIMFs al PQTm fuesen menos experimentados desde el punto de vista de los requerimientos reglamentarios que los que presentaron dossieres al EDQM y esto podría también explicar el mayor número de deficiencias encontradas en media en el estudio de los APIMFs respecto del número de deficiencias publicadas en los estudios del EDQM.

b) Comparación cualitativa:

Si se comparan sin embargo las deficiencias encontradas en los APIMFs y las de los estudios del EDQM desde un punto de vista cualitativo, podría concluirse que tanto el tipo de deficiencias así como su frecuencia relativa son muy similares a lo publicado por el EDQM. Tanto en los APIMFs como en los estudios del EDQM se confirma que la subsección 3.2.S.2.3 relativa al control de los materiales es crítica. Por ejemplo, en el año 2011 la deficiencia más frecuente publicada por el EDQM

²⁰⁵ Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia. Note for the applicants: Procedure for validation of new applications. PA/PH/Exp. CEP/T (08) 37. Junio de 2008. Disponible en: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_note_for_the_applicants_procedure_for_validation.pdf (Marzo de 2016)

fue la ausencia de discusión relativa al arrastre de impurezas y subproductos desde los materiales de partida o intermedios hasta el API final. Y la segunda, cuarta y quinta deficiencia más frecuente publicada en el estudio de ese mismo año también estuvo relacionada con los materiales de partida propuestos, en cuanto a que éstos no eran aceptables por ser demasiado complejos, a la falta de información relativa a sus proveedores o bien porque las especificaciones no se consideraron adecuadas, respectivamente. Estas cuatro deficiencias también se encontraron en los APIMFs como parte de las observaciones relacionadas con la subsección 3.2.S.2.3 y por tanto como parte de la deficiencia común más frecuente (22.4% de las deficiencias totales en el estudio de los APIMFs).

Estas similitudes permiten por tanto concluir que tanto los fabricantes que solicitan la certificación de sus APIs por el EDQM como los que presentan APIMFs al PQTm, presentan el mismo tipo de dificultades a la hora de compilar sus dossieres en cuanto al cumplimiento o conocimiento de los requerimientos internacionales, sobre todo en lo relativo a la subsección 3.2.S.2.3. De hecho, a nivel mundial e independientemente del destino final de los APIs, los fabricantes de sustancias activas se concentran principalmente en unos pocos países como India y China y todos los reguladores se enfrentan a los mismos tipos de retos. Los problemas con la calidad de los APIs constituyen por tanto un problema global²⁰⁶.

4.4.3. Comparación con las deficiencias para los APIs recogidas por la EMA

También se han comparado las deficiencias encontradas en los APIMFs con un estudio publicado en el año 2009 sobre deficiencias de calidad recogidas por la EMA en los años 2007-2008, tras la evaluación de solicitudes de autorización de medicamentos enviadas por el procedimiento centralizado de la UE²⁰⁷. En este tipo de solicitudes europeas centralizadas de medicamentos la información de los APIs no suele presentarse en forma de DMFs, si no que se suele incluir de manera completa en el dossier en la sección 3.2.S del Módulo 3 del CTD. Sin embargo, aunque el estudio de deficiencias de la EMA contenía las deficiencias totales encontradas en la parte de calidad del medicamento (es decir correspondientes al API y del producto terminado), las de la parte del API estaban desglosadas en función de las secciones del CTD por lo que pudieron ser comparadas con el estudio de los APIMFs desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo.

Desde un punto de vista cuantitativo y en términos absolutos, el número de deficiencias encontradas en los APIMFs fue mayor que el número de deficiencias de API recogidas en el estudio de la EMA. Esto podría deberse también a que los solicitantes que envían APIMFs al PQTm son menos experimentados que los que solicitan registrar medicamentos en la UE a través de la EMA. Sin embargo esto es solo una aproximación ya que se desconoce el método por el cual las deficiencias fueron recogidas en el estudio de la EMA y además, éste no incluía rangos.

²⁰⁶ Organización Mundial de la Salud. International Conference of Drug Regulatory Authorities. WHO Drug Information. 2012; 26 (4): 339-361. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20019en/s20019en.pdf> (Marzo de 2016)

²⁰⁷ Borg JJ, Robert JL, Wade G, Aislaitner G, Pirozynski M, Abadie E, Salmonson T, Vella Bonanno P. Where is industry getting it wrong? A review of quality concerns raised at day 120 by the Committee for Medicinal Products for Human Use during European Centralised Marketing Authorisation Submissions for chemical entity medicinal products. *J Pharm Pharm Sci.* 2009; 12(2): 181-98.

Es interesante sin embargo constatar con respecto al estudio de la EMA y en contraste con los resultados observados respecto de las publicaciones del EDQM antes mencionadas, que desde un punto de vista cualitativo sí que hay diferencias en el patrón de las deficiencias recogidas en los APIMFs en los mismos años (2007-2008). Concretamente en el estudio de la EMA las deficiencias relativas a la sección del CTD sobre el control del API (3.2.S.4) fueron más frecuentes que las relativas a la sección sobre la fabricación del API (3.2.S.2) mientras que en los APIMFs las deficiencias de fabricación fueron con diferencia las deficiencias más frecuentes. De hecho, en el estudio de la EMA solamente se observó una objeción “mayor” relativa a calidad de los materiales de partida y no se recogió ninguna deficiencia respecto de la complejidad de los materiales de partida.

Es probable que esta diferencia no se deba a que las directrices de evaluación empleadas por los evaluadores de la EMA y del PQTm sean diferentes, puesto que en el PQTm se utilizan guías internacionales muy similares a las que se emplean en Europa, tal y como se ha explicado anteriormente en el capítulo 4.2 de esta tesis. Sin embargo sí que es posible que esta diferencia se deba a que el tipo de medicamentos que se evalúan por el procedimiento europeo centralizado son en su mayoría medicamentos que no son genéricos y que por lo general incluyen nuevos APIs²⁰⁸. En este sentido es posible que el estudio de la EMA cubriese en su mayoría medicamentos innovadores. Generalmente los nuevos APIs de los medicamentos innovadores se fabrican a partir de moléculas simples por compañías farmacéuticas con recursos y experiencia, de tal manera que se dan menos casos de materiales de partida complejos y además, estas compañías pueden aportar toda la información de los materiales de partida (sin que haya terceros involucrados). Por otra parte no existen monografías de farmacopea para los nuevos APIs de los medicamentos innovadores por lo que los solicitantes deben justificar en profundidad las especificaciones del API, en particular los límites aceptables para las impurezas que muchas veces están basados en los estudios toxicológicos (no clínicos). Esto podría explicar que en el estudio de la EMA se recogiese una proporción mayor de deficiencias relativas al control del API respecto de las deficiencias en la fabricación del mismo. De hecho, más del 80% de los APIMFs del estudio contenían un API descrito en una monografía de alguna de las farmacopeas reconocidas por el PQTm y quizás por eso la proporción de deficiencias relativas a las especificaciones del API, procedimientos analíticos y límites para las impurezas fue menor relativamente con respecto a las deficiencias sobre el proceso de fabricación.

En todo caso, y a pesar de esta diferencia en el patrón de las deficiencias, la mayor parte de las deficiencias recogidas en el estudio de la EMA también fueron identificadas en los APIMFs, poniendo de nuevo de manifiesto que los problemas de regulación y de calidad de los APIs son comunes también a los fabricantes que presentan dossiers a la EMA.

No se han encontrado sin embargo estudios publicados relativos a las deficiencias encontradas en ASMFs evaluados en la UE para solicitudes de autorización de medicamentos genéricos.

²⁰⁸ Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Diario Oficial de la Unión Europea L 136/1, (30-04-2004). Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&qid=1447870035075&from=ES> (Marzo de 2016)

4.4.4. Consideraciones sobre el patrón de deficiencias de los APIMFs y las deficiencias recogidas por SRAs

De acuerdo con lo indicado anteriormente, el patrón de deficiencias de los APIs observado en el estudio de los APIMFs y recogido en la Figura 4-4, donde predominan las deficiencias relacionadas con la calidad de los materiales (sobre todo de los materiales de partida) y con la descripción del proceso de fabricación del API, es consistente en relación con los resultados encontrados por SRAs para APIs existentes empleados en medicamentos genéricos. En particular, las deficiencias más frecuentes observadas en los APIMFs coinciden con las observadas por EDQM y son aquellas relativas a cómo impactan los procesos de fabricación y los materiales empleados en el perfil de impurezas.

Es posible por tanto que los fabricantes de los APIs que remiten sus dossiers al PQTM o a las SRAs presenten dificultades comunes a la hora de compilar la información de los APIs, reforzándose la idea de que se trata de un problema global.

De hecho las SRAs han seguido y siguen desarrollando directrices para los solicitantes para mejorar los problemas frecuentemente observados en los dossiers de los APIs, precisamente por el tipo de dificultades que se encuentran. El objetivo es aclarar aspectos de las directrices que requieren una interpretación correcta o simplemente una necesidad de actualizarlas. En particular la EMA ha publicado en el año 2014, tal y como se ha comentado en el apartado 4.3.3.4, un documento para aclarar la interpretación que debe hacerse en Europa de los requerimientos para la selección y justificación de los materiales de partida que se indican en la Directriz ICH Q11 y la propia conferencia ICH está preparando actualmente un documento de “Preguntas y respuestas” justamente para aportar aclaraciones adicionales a la Directriz ICH Q11 respecto de este tema^{209,210}. Además, la EMA está preparando una nueva Directriz sobre APIs (cuyo borrador fue publicado en Febrero de 2015) con el fin de actualizar los requerimientos de la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA del año 2003 (por ejemplo en relación con la Directriz ICH Q11 así como con las directrices sobre impurezas genotóxicas y sobre metales catalizadores) y también con el fin de clarificar los requerimientos en un solo documento^{211,212}. Igualmente la Conferencia ICH ha desarrollado recientemente la Directriz ICH Q3D sobre impurezas elementales y la Directriz ICH M7 sobre impurezas mutagénicas para armonizar los requerimientos exigibles en los países del foro ICH^{213,214}.

²⁰⁹ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances. EMA/448443/2014. Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500175228.pdf (Marzo de 2016)

²¹⁰ Referencia Q&A ICH Q11 a actualizar

²¹¹ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the chemistry of active substances. Draft. EMA/CHMP/QWP/96664/2015. Febrero de 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/04/WC500186194.pdf (Marzo de 2016)

²¹² Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Concept paper on the need for a single note for guidance on the chemistry of active substances. EMA/CHMP/QWP/752676/2013. Diciembre de 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500161109.pdf (Marzo de 2016)

²¹³ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Guideline for Elemental Impurities Q3D. Diciembre de 2014. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Toda esta actividad de desarrollo normativo por las SRAs refleja por tanto que también se ha identificado a nivel de estas agencias una necesidad de aclarar y completar las directrices existentes en relación con la calidad de los APIs con el fin de que los solicitantes presenten mejores dossiers.

²¹⁴ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7. Junio de 2014. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf (Marzo de 2016)

4.5. Análisis de la evolución de las deficiencias en los APIMFs a lo largo del tiempo

En el estudio sobre las cartas de deficiencias de los APIMFs se han cuantificado las deficiencias (un total de 6421) recogidas en 182 APIMFs evaluados por el PQTm a lo largo de un periodo de 7 años.

En el apartado 4.3.2 de esta tesis, se mostraba que cuando las deficiencias eran clasificadas por subsección del CTD de acuerdo con la Tabla 3-1, se observaba un patrón de deficiencias (Figura 4-4) en el que las subsecciones más afectadas eran la subsección 3.2.S.2.3 de control de los materiales y la subsección 3.2.S.2.2 de fabricación, seguidas de las subsecciones de estabilidad, impurezas y especificaciones (3.2.S.7, 3.2.S.3.2 y 3.2.S.4.1&4.5, respectivamente).

Puesto que nuestro estudio cubrió APIMFs enviados por los solicitantes y evaluados por el PQTm a lo largo de 7 años, se ha decidido estudiar también la evolución del patrón de las deficiencias a lo largo del tiempo.

4.5.1. Evolución de las deficiencias de los APIMFs por subsección del CTD y año

En la Tabla 4-20 a continuación se correlaciona el número de APIMFs con el año en el que la primera carta de deficiencia fue enviada, así como el número medio de deficiencias por APIMF correspondiente a cada año:

Año de la carta de deficiencias	Número de APIMFs (n)	Número de deficiencias por APIMF (media)
2007	10	24.4
2008	17	33.0
2009	18	32.0
2010	37	32.3
2011	40	34.4
2012	37	40.4
2013	23	42.4

Tabla 4-20: Número de APIMFs y número medio de deficiencias correspondientes a cada año.

En la Figura 4-5 a continuación se recoge el número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año:

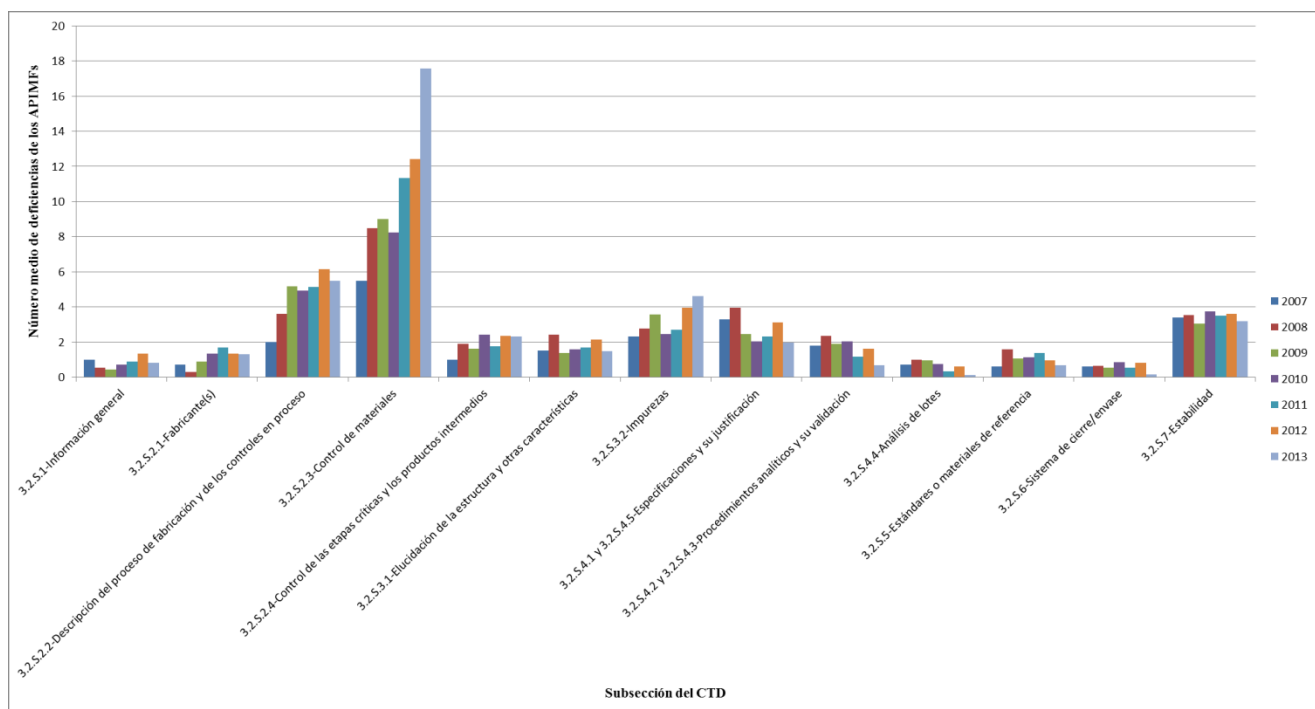


Figura 4-5: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año

Tal y como se observa en la Figura 4-5, el patrón de las deficiencias fue consistente a lo largo del periodo de estudio. Aunque se encontraron algunas diferencias en el número absoluto de deficiencias por subsección en los distintos años, éstas pueden ser justificadas y no indican un cambio en la calidad de los APIMFs remitidos a lo largo del tiempo, tal y como se explica a continuación. De hecho, el número de deficiencias totales (Tabla 4-20) fue bastante constante en los años 2008-2011 pero se aprecian diferencias en el año 2007 y en los años 2012-2013:

- En el año 2007, el número de deficiencias totales por APIMF fue menor, al igual que el número de APIMFs estudiados durante ese año (Tabla 4-20). En particular este aspecto se refleja en el número de deficiencias de ese año para las subsecciones 3.2.S.2.2 y 3.2.S.2.3 que fue bastante menor en comparación con los resultados de los años posteriores. Estas diferencias pueden ser debidas sin embargo a que el procedimiento del APIMF acababa de ser implementado y todavía se encontraba en fase piloto.
- El número de deficiencias relativas a la subsección 3.2.S.2.3 de control de materiales incrementó a partir del año 2011 y este incremento fue aún más visible en los años 2012 y 2013. Sin embargo, tras una revisión pormenorizada de esas deficiencias individuales y de los informes de evaluación correspondientes, se ha concluido que este incremento no fue debido a que los APIMFs evaluados en el periodo 2011-2013 fuesen peores que los de los años 2007-2010, si no a que había cambiado o evolucionado la manera de expresar los requerimientos por parte del PQTm. En este sentido, durante los primeros años del procedimiento del APIMF, el PQTm fue adquiriendo experiencia en relación con la comunicación de las deficiencias a los fabricantes y las respuestas que iban enviando los solicitantes para subsanar las deficiencias. Se vio que en muchos casos las respuestas de los solicitantes en relación con las cuestiones relativas a los materiales de partida no conseguían subsanar las deficiencias a la primera y que hacía falta detallar más las objeciones de tal manera que se pudiese obtener toda la información necesaria lo más rápidamente posible para así disminuir el número de requerimientos de información. Por eso se decidió detallar al máximo

las objeciones para enviar deficiencias más claras, concisas y específicas que anticipasen posibles respuestas incompletas para así reducir los tiempos evaluación totales de los APIMFs, lo cual se vio reflejado en un mayor número de deficiencias contabilizadas en la subsección 3.2.S.2.3. Esta necesidad de especificar mejor los requerimientos, junto con la publicación de la Directriz ICH Q11 en el año 2012 que aportaba aclaraciones respecto de la selección de los materiales de partida pudo contribuir al incremento de las deficiencias en la subsección 3.2.S.2.3 tan marcado que se observa en el año 2013. Pero en ningún caso estos incrementos de las deficiencias en esta subsección 3.2.S.2.3 en los años 2011-2013 pueden ser atribuidos a un empeoramiento de los APIMFs.

4.5.2. Evolución de las deficiencias de los APIMFs por subsección del CTD y año, y para un mismo solicitante

Puesto que el patrón de las deficiencias recogidas en los APIMFs se repitió a lo largo de los años del estudio (Figura 4-5) y dado que los 182 APIMFs fueron remitidos por solamente 59 solicitantes, se ha decidido estudiar si para aquellos fabricantes que enviaron varios APIMFs a lo largo del periodo de estudio, se observan diferencias en el patrón de deficiencias, como resultado de su experiencia adquirida con el PQTm.

Con ese objetivo hemos estudiado la evolución en el patrón de las deficiencias a lo largo del tiempo para los cuatro solicitantes que presentaron cada uno más de 10 APIMFs al PQTm a lo largo del periodo de estudio 2007-2013 y que por tanto se beneficiaron de cartas de deficiencias detalladas tras la evaluación de sus APIMFs. Estos 4 solicitantes presentaron un total de 77 APIMFs (42.3% de los APIMFs del estudio) y se presentan los datos de manera anónima.

En la Tabla 4-21 a continuación se presenta para cada uno de los 4 solicitantes: el número de APIMFs evaluados por el PQTm, junto con el número total de deficiencias por APIMF (media) por cada año, así como el número total de APIMFs y de deficiencias por APIMFs (media) en el periodo del estudio:

Año	Número de APIMFs	Número de deficiencias totales por APIMF (media)	Año	Número de APIMFs	Número de deficiencias totales por APIMF (media)
Solicitante 1			Solicitante 2		
2007	1	31.0	2007	0	NA
2008	7	27.1	2008	2	36.0
2009	4	24.3	2009	0	NA
2010	2	22.5	2010	4	23.0
2011	3	18.0	2011	11	33.2
2012	4	32.0	2012	5	37.8
2013	3	49.0	2013	0	NA
Total (2007-2013)	24	28.8	Total (2007-2013)	22	32.6
Solicitante 3			Solicitante 4		
2007	6	24.5	2007	0	NA
2008	2	43.5	2008	2	42.5
2009	4	40.5	2009	0	NA
2010	0	NA	2010	5	30.8
2011	2	39.5	2011	1	54.0
2012	1	51.0	2012	1	36.0
2013	3	47.0	2013	4	41.8
Total (2007-2013)	18	37.1	Total (2007-2013)	13	38.2

NA= No aplica

Tabla 4-21: Número de APIMFs y número total de deficiencias por APIMF (media) por año y solicitante

Tal y como se observa en la Tabla 4-21, no se produjeron demasiadas fluctuaciones en cuanto al número medio de deficiencias totales para cada uno de los solicitantes y año con respecto a la media de deficiencias totales para cada solicitante, teniendo en cuenta las justificaciones expuestas anteriormente en el apartado 4.5.1. En todo caso, no parece observarse una disminución del número de deficiencias totales a lo largo del tiempo. Por tanto, podría concluirse que la calidad de los APIMFs remitidos por dichos solicitantes no mejoró a lo largo del tiempo, si bien los datos son muy limitados y el número de APIMFs y de solicitantes es bajo. Además, en este estudio no se han incluido las posibles diferencias debidas al tipo de API descrito en cada APIMF.

Para ver si la distribución característica de las deficiencias en las distintas subsecciones del CTD se ha mantenido también a lo largo del tiempo para los solicitantes 1, 2, 3 y 4 mencionados, hemos estudiado la evolución del patrón de deficiencias (tal y como se indica en la Figura 4-5) para los APIMFs remitidos por estos 4 solicitantes. Las Figuras 4-6, 4-7, 4-8 y 4-9 a continuación muestran el patrón de deficiencias por subsección del CTD y por año para cada uno de los cuatro solicitantes que presentaron más de 10 APIMFs en el periodo de estudio:

Resultados y discusión

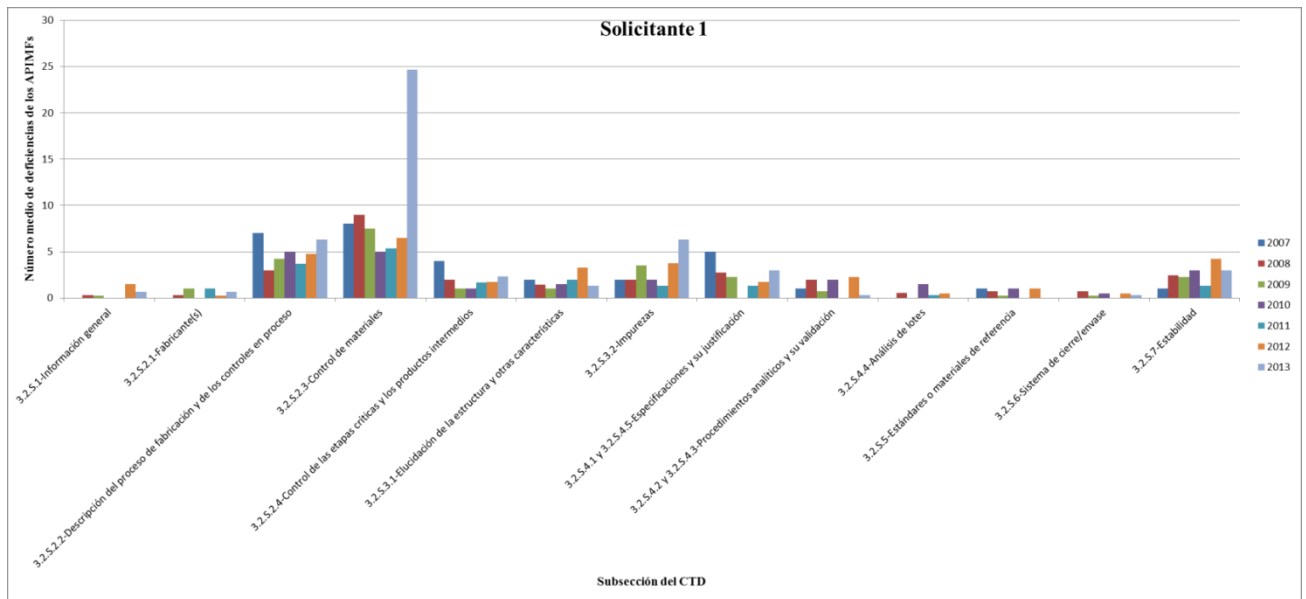


Figura 4-6: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año para el solicitante 1

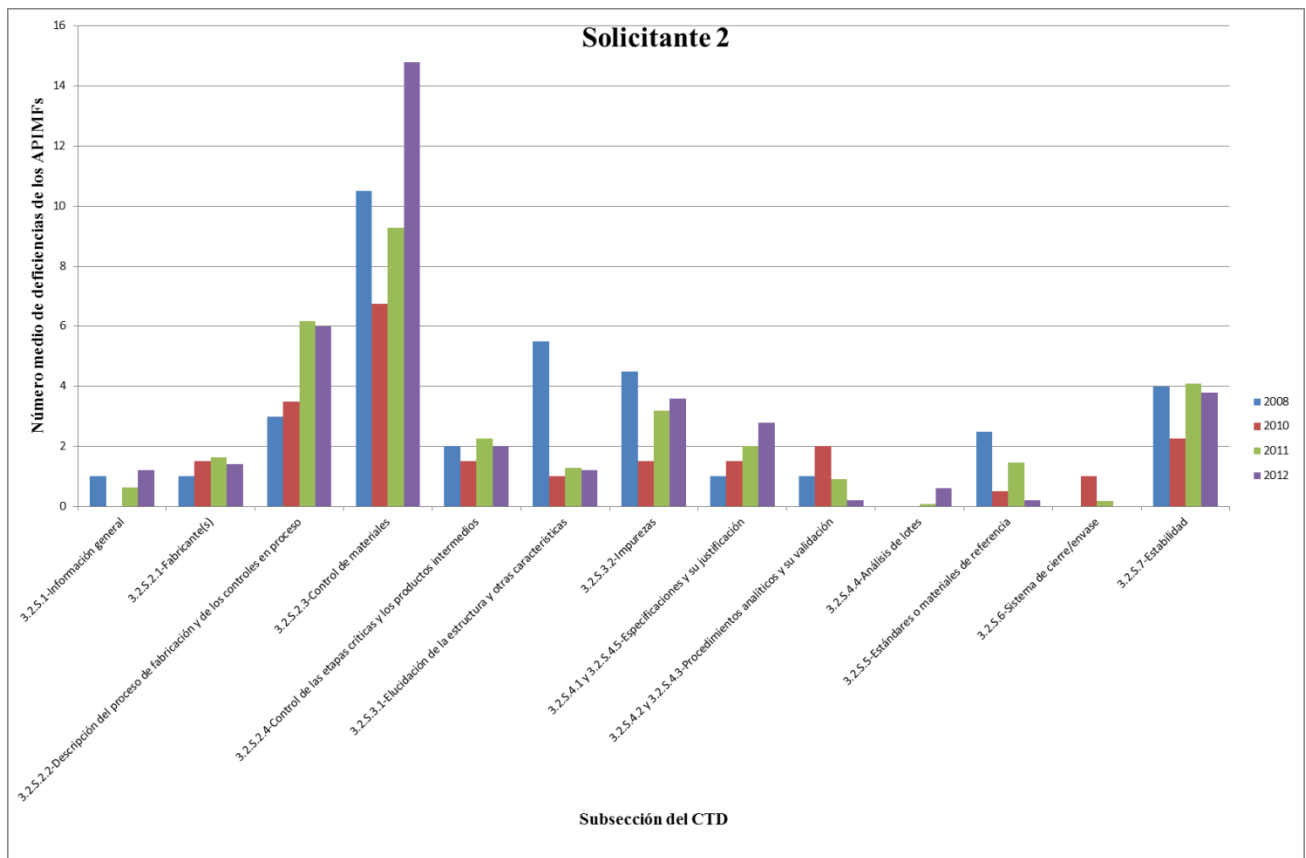


Figura 4-7: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año para el solicitante 2

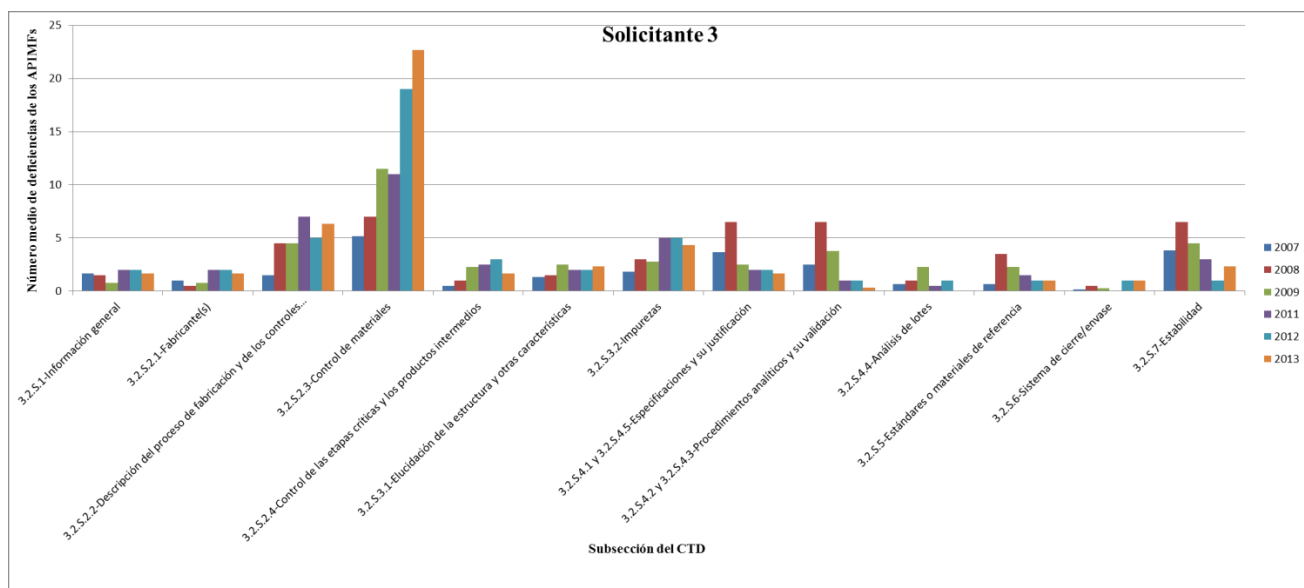


Figura 4-8: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año para el solicitante 3

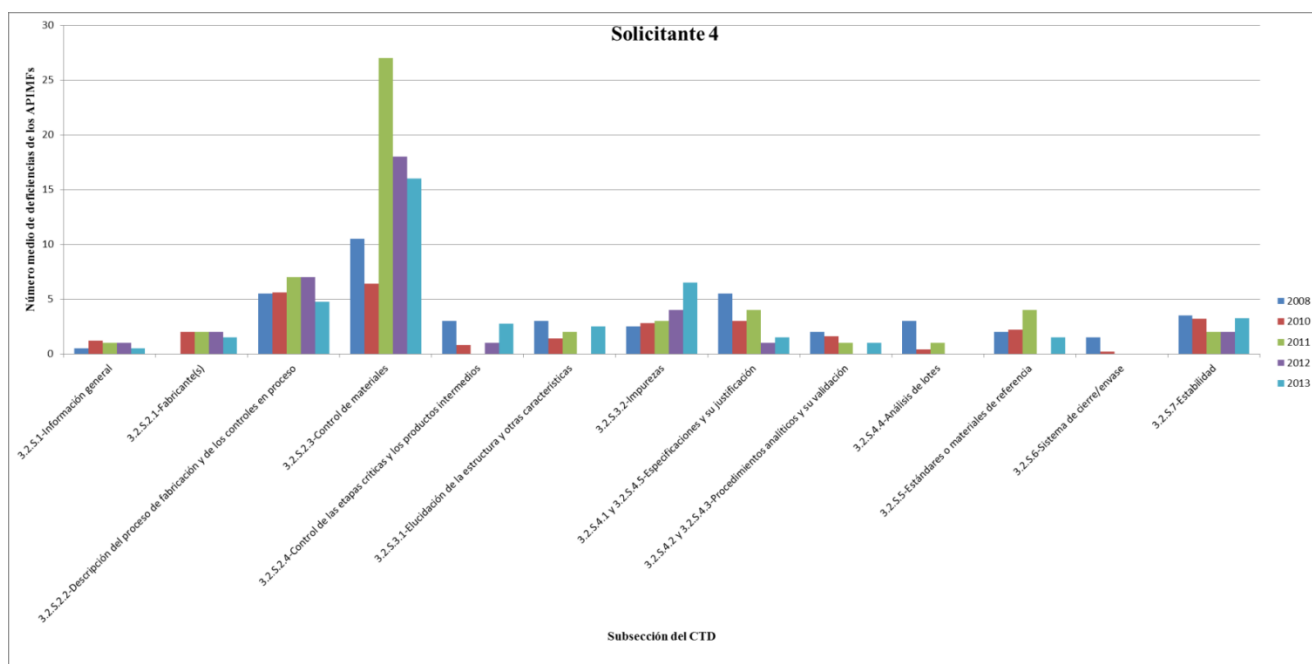


Figura 4-9: Número medio de deficiencias por APIMF en las distintas subsecciones del CTD por año para el solicitante 4

Las Figuras 4-6, 4-7, 4-8 y 4-9 muestran que para los 4 solicitantes del estudio, el patrón de deficiencias también se mantuvo constante o repetitivo a lo largo de los años, con un aumento de las deficiencias en las subsecciones 3.2.S.2.2 y 3.2.S.2.3 más o menos marcado en los años 2011-2013 correspondiente, tal y como se ha explicado previamente, a una evolución del PQTm respecto de la solicitud de requerimientos (más detallada para anticipar respuestas incompletas o insuficientes por parte de los fabricantes). Esto nos permitiría corroborar la idea de que la calidad de los APIMFs enviados no mejoró a lo largo de los años a pesar de la experiencia previa adquirida por los

solicitantes 1, 2, 3 y 4, que se beneficiaron de 10 o más cartas de deficiencias a lo largo del periodo del estudio. Sin embargo, es importante señalar de nuevo que el material empleado fue limitado, el número de compañías estudiado también fue muy bajo y no se tuvieron en cuenta las peculiaridades del API descrito en cada uno de los APIMFs.

4.5.3. Consideraciones sobre la evolución de las deficiencias en los APIMFs

En definitiva no parece que los solicitantes remitiesen APIMFs de mejor calidad a lo largo de los 7 años del estudio, a pesar de que algunos tuviesen experiencia con el PQTm. El patrón de deficiencias en los APIMFs se muestra repetitivo a lo largo de los años en relación con las distintas secciones y subsecciones del CTD, con una clara predominancia de deficiencias relacionadas con las subsecciones de fabricación y control de materiales, por, como se ha explicado, el impacto que tienen estas secciones en todas las demás, al determinar el contenido de impurezas del API.

El hecho de que en los APIMFs remitidos al PQTm se encuentre de manera consistente el mismo tipo de deficiencias a lo largo de los años podría explicarse porque quizás este tipo de fabricantes no consideren que la mejora de los APIMFs sea una prioridad, puesto que los APIs (y por tanto los APIMFs) no son evaluados en todas las jurisdicciones, tal y como se ha explicado previamente. De hecho, los solicitantes de la precalificación de medicamentos pueden perfectamente registrar sus productos en países con sistemas de reglamentación insuficientes sin que haya una evaluación ni una aceptación previa del APIMF. La aceptación del APIMF (o de la parte de calidad del API) es un requerimiento para la precalificación de un medicamento pero no es necesaria en muchos países, por lo que puede que algunas compañías farmacéuticas no consideren que los APIMFs sean una prioridad a mejorar.

Por otra parte, los APIMFs no dejan de ser DMFs que en muchos casos no son preparados de manera *ad hoc* para el PQTm ni para ninguna SRA en particular, puesto que son documentos que pueden ser empleados para avalar la calidad del API en el registro de varios medicamentos en distintas agencias. De hecho, es posible que dada la diversidad de opiniones entre las SRAs (sobre todo en cuanto a la aceptación de materiales de partida, pero también en la interpretación de los requerimientos para otras áreas del dossier) los fabricantes decidan presentar DMFs no muy detallados (por ejemplo, con materiales de partida complejos) que luego puedan modificar según el enfoque y la opinión de cada agencia de reglamentación. Es más, tal y como se ha visto en el apartado 4.3, los APIMFs muchas veces incluyen los datos mínimos experimentales necesarios, porque lógicamente los fabricantes no quieren invertir más de la cuenta antes de ver cuál es la opinión de la agencia de reglamentación sobre determinados asuntos.

Es posible además que el estudio también incluya APIMFs presentados (y compilados) por primera vez, bien porque procedan de solicitantes con poca o nula experiencia en SRAs o bien por tratarse de APIs empleados en medicamentos que no se emplean en países en desarrollo (como, por ejemplo, antimaláricos o antituberculosos), y que esto explique el alto número de deficiencias.

Sin embargo también es posible que aunque no parezca que los APIMFs de solicitantes con experiencia con el PQTm (como los solicitantes 1, 2, 3 y 4 antes mencionados) hayan mejorado a lo largo del tiempo en cuanto al número y patrón de deficiencias, sí que haya habido mejoras en relación con tiempos de respuesta más cortos y en definitiva menores tiempos para su aceptación. Este aspecto, que sí que se ha observado en el caso de las solicitudes de medicamentos para el PQTm, no ha sido estudiado todavía en el caso de los APIMFs.

Resultados y discusión

Por otra parte, y respecto de una posible ausencia de mejora en cuanto al número y patrón de deficiencias de los APIMFs, resulta poco probable que los titulares de los APIMFs que sí que hayan remitido más de un APIMF al PQTm no tengan realmente una voluntad de mejorar sus dossieres. El número de APIMFs enviados al PQTm ha ido incrementando a lo largo del tiempo, por lo que se entiende que existe un interés en que éstos sean aceptados lo más rápido posible. Por eso, otra razón por la que quizás no mejoren los APIMFs puede ser que las guías existentes para los solicitantes sobre su adecuada compilación y respecto de su contenido sean insuficientes o éstas no estén suficientemente claras para los fabricantes. De hecho, en el apartado 4.3 se exponen multitud de deficiencias comunes que pueden ser debidas a un insuficiente conocimiento respecto de los requerimientos exigidos o a problemas de interpretación de las directrices.

En este sentido, se ha explicado en el apartado 4.2 de esta tesis cuáles eran los requerimientos y directrices seguidos en la evaluación técnica de los APIMFs en los años en los que éstos fueron evaluados, exponiéndose las diferentes directrices en función de las secciones y subsecciones del CTD. El conjunto de estas directrices, aplicadas a la evaluación de la calidad de los APIs en los años del estudio, se recoge a continuación y de manera cronológica en la Tabla 4-22 para facilitar la lectura.

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q1A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2) ²¹⁵ .	ICH	1993
Directriz ICH Q2	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Validation and Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1) ²¹⁶	ICH	1994 (Q2A) 1996 (Q2B) *
Directriz ICH Q1B	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Stability testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B ²¹⁷ .	ICH	1996
Directriz ICH Q3A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Impurities in New Drug Substances Q3A(R2) ²¹⁸ .	ICH	1995

²¹⁵ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). Febrero de 2003. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

²¹⁶ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Noviembre de 2005. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

²¹⁷ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B. Noviembre de 1996. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

²¹⁸ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities in New Drug Substances Q3A(R2). Octubre de 2006. Disponible en:

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q3C	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5) ²¹⁹ .	ICH	1997
Directriz ICH Q6A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ²²⁰ .	ICH	1999
Directriz ICH M4Q	ICH Harmonized Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) ²²¹ .	ICH	2000
Directriz ICH Q7A	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7A ²²² .	ICH	2000
Directriz sobre metales de la EMA	Committee for medicinal products for human use. Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 ²²³ .	EMA	2002
Directriz sobre envases para productos farmacéuticos de la OMS	Guidelines on packaging for pharmaceutical products ²²⁴	OMS	2002

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

²¹⁹ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5). Febrero de 2011. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf (Marzo de 2016)

²²⁰ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)

²²¹ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Marzo de 2016)

²²² Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Noviembre de 2000. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

²²³ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. Febrero de 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf (Marzo de 2016)

²²⁴ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2002. WHO Technical Report Series: 902, Anexo 9. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesPackagingPharmaceuticalProductsTRS902Annex9.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
Directriz ICH Q1D	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Bracketing and Matrixing Designs For Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1D ²²⁵ .	ICH	2002
Directriz ICH Q1E	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Evaluation for Stability Data Q1E ²²⁶ .	ICH	2003
Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA	Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96 ²²⁷ .	EMA	2003
Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005	Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis ²²⁸ .	OMS	2005
Anexo de la EMA a la Directriz ICH Q3C	Committee for medicinal products for human use. Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents. Annex I: specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances. CPMP/QWP/450/03 -Rev.1 ²²⁹ .	EMA	2005
Directriz sobre impurezas genotóxicas de la	Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities. EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 ²³⁰ .	EMA	2006

²²⁵ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1E. Febrero de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

²²⁶ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Evaluation for Stability Data Q1E. Febrero de 2003. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

²²⁷ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)

²²⁸ Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)

²²⁹ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents. CPMP/QWP/450/03 -Rev.1. Febrero de 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002979.pdf (Marzo de 2016)

²³⁰ Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the limits of genotoxic impurities. CPMP/SWP/5199/02. Junio de 2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf (Marzo de 2016)

Resultados y discusión

Denominación en el texto	Nombre completo y referencia	Origen	Fecha
EMA			
Directriz de la OMS sobre sustancias de referencia	General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances ²³¹ .	OMS	2007
Directriz de estabilidad de la OMS	Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products ²³² .	OMS	2009
Directriz de calidad del PQTm	Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part ²³³ .	OMS	2010
Directriz sobre GMPs de APIs de la OMS	WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients ²³⁴ .	OMS	2010
Directriz ICH Q11	ICH Harmonized Tripartite Guideline. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) ²³⁵ .	ICH	2012

Tabla 4-22: *Compilación de las diferentes directrices sobre la calidad de los APIs disponibles en los años 2007-2013 junto con las organizaciones que las editaron y el año de la primera publicación*

Tal y como se observa en la Tabla 4-22, no fue hasta el año 2010 que se publicó la Directriz de calidad del PQTm (aprobada formalmente por el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas en el año 2012). Además, la propia Directriz sobre el procedimiento del APIMF de la OMS (del año 2008) hacía referencia al formato CTD pero también a una guía de calidad obsoleta (la Guía sobre la Documentación para Precalificación del 2005) que en algunos aspectos no era concordante con el propio CTD, tal y como se explica en el apartado 4.2.2. Por tanto, es posible que en los primeros años del estudio (2007-2010) no hubiese suficientes guías

²³¹ Organización Mundial de la Salud. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. Ginebra: OMS; 2007. WHO Technical Report Series: 943, Anexo 3. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43632/1/WHO_TRS_943_eng.pdf (Marzo de 2016)

²³² Organización Mundial de la Salud. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2009. WHO Technical Report Series: 953, Anexo 2. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19133en/s19133en.pdf> (Marzo de 2016)

²³³ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)

²³⁴ Organización Mundial de la Salud. WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients. Ginebra: OMS; 2010. WHO Technical Report Series: 957, Anexo 2. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_Annex2_GMP-API.pdf (Marzo de 2016)

²³⁵ Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11. Mayo de 2012. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf (Marzo de 2016)

propias del PQTm para la compilación de los APIMFs, por lo que quizás los solicitantes tuvieran dificultades en entender los requerimientos exigidos.

Pero en cambio, sí hay que destacar que el 70% de las guías o directrices que se mencionan en la Tabla 4-22 ya estaban disponibles en el año 2006 (año en el que los solicitantes empezaron a enviar APIMFs). De hecho, desde mediados de los años 1990 estaban disponibles numerosas guías ICH, y desde el año 2000, éstas estaban citadas y por tanto, contextualizadas, en la Directriz ICH M4Q sobre el CTD, que ilustra la información que debía incluirse en los dossiers. También ya existían en el año 2006 directrices específicas para la sección del API (la de la FDA del año 1987 citada anteriormente y la Directriz sobre síntesis de nuevos APIs de la EMA del año 2003). Es posible entonces que algunos fabricantes, o bien desconociesen dichas guías, por no tener ninguna experiencia con SRAs o con ninguna autoridad regulatoria en general, o bien considerasen que las guías para las SRAs no aplicaban también al PQTm. Pero también puede ser que simplemente fuese difícil para los solicitantes aplicar las guías de calidad existentes por falta de medios o bien por dificultades en cuanto a su interpretación, sobre todo en relación con los materiales de partida (asunto del que se sigue discutiendo a día de hoy) y también en relación con las impurezas y la interpretación de las monografías de farmacopea respecto a éstas, tal y como se discute en el apartado 4.3.3. De hecho, el uso de la Directriz ICH Q3A sobre impurezas también ha sido un asunto muy debatido en los foros regulatorios a lo largo de los años por su difícil interpretación. Además, en el PQTm se permite el uso de diferentes farmacopeas oficiales, y esto puede también añadir dificultades a los solicitantes, tal y como se ha explicado previamente.

En todo caso, también hay que señalar que las directrices de las SRAs en relación con la calidad de los APIs (que como se observa en la Tabla 4-22 han evolucionado desde mediados de los años 1990) siguen a día de hoy en constante evolución en el foro ICH y en la EMA, para aportar mayor claridad y una mejor interpretación a los solicitantes porque, tal y como se ha explicado previamente, también los fabricantes de los APIs que remiten sus dossiers a las SRAs presentan dificultades comunes a la hora de compilar la información de los APIs. Por tanto ha existido en los últimos 20 años y sigue existiendo una necesidad de mejorar y completar las directrices dirigidas a los solicitantes sobre la calidad de los APIs dados los problemas que éstos presentan a nivel global.

Es posible por tanto que para disminuir el número de deficiencias de los APIMFs sea también necesario que el PQTm continúe sus esfuerzos para que los fabricantes conozcan y entiendan los requerimientos exigidos, sobre todo aquellos fabricantes con poca experiencia con las SRAs. En este sentido, y tal y como se explica en la introducción de esta tesis, el PQTm incluye dentro de todas sus actividades un componente de reforzamiento de las capacidades, que en el caso de la evaluación de los productos se materializa en cartas de deficiencias muy detalladas en cuanto a los requerimientos exigidos. También, a diferencia de las SRAs, los plazos no están definidos para la aportación de respuestas y el número de requerimientos de información no está limitado, puesto que el fin último es que los medicamentos estén disponibles. Por otra parte el PQTm también aporta asistencia técnica para aquellos fabricantes de APIs prioritarios con el objetivo de asesorarles en la preparación de los APIMFs. También se organizan de forma regular cursos y seminarios de formación para fabricantes de APIs. Todas estas actividades dirigidas a los fabricantes de APIs persiguen disminuir el número de deficiencias y de esta forma incrementar la disponibilidad de APIs prioritarios en el menor tiempo posible.

Es crítico que los fabricantes de medicamentos puedan disponer de APIs prioritarios de calidad. Las deficiencias recogidas en este estudio muestran, por su contenido y su número, que en la mayor parte

de los APIMFs, el API no cumplía inicialmente con los estándares internacionales de calidad. Los APIs subestándar pueden tener un impacto en la calidad y en la seguridad del medicamento pudiendo dar lugar a medicamentos subestándar. De hecho, se ha observado que los medicamentos precalificados presentan una tasa de menor de fallos en estudios de calidad y esto en cierta manera, se debe también a que los medicamentos precalificados contienen APIs de calidad adecuada²³⁶. Por eso es importante que continúen las actividades del PQTm de evaluación de los APIMFs y de reforzamiento de las capacidades para incrementar la disponibilidad del APIs de calidad y mejorar las expectativas de los mercados globales en cuanto a la calidad de los mismos, para de esta manera reducir la aparición de medicamentos subestándar.

4.5.4. Consideraciones sobre la evolución del procedimiento del APIMF

Se ha discutido en el apartado anterior la evolución de las deficiencias de calidad de los APIMFs a lo largo del tiempo desde el punto de vista de los fabricantes y de la calidad de sus APIs. Sin embargo, también se puede hacer por último una lectura desde el punto de vista de la evolución del procedimiento del APIMF.

Tal y como se ha explicado previamente, el procedimiento del APIMF empezó a funcionar a finales del año 2006. Primeramente funcionó como un proyecto piloto hasta que en el año 2008 ya se consolidó como un procedimiento centralizado para avalar la calidad de los APIs en los dossiers de solicitudes de precalificación de medicamentos del PQTm²³⁷.

Antes de que existiese este procedimiento en el PQTm, la evaluación de la calidad de los APIs era más complicada y menos ordenada, puesto que, como se ha explicado previamente, el PQTm tenía que evaluar la documentación de calidad perteneciente al fabricante del API en cada expediente para cada medicamento, y además, no siempre se obtenían los datos confidenciales respecto del API. En algunos casos se enviaban partes abiertas de “pseudo” DMFs, que luego no estaban correspondidas con una parte cerrada que contuviese los datos críticos de fabricación, por lo que no siempre se podía acceder a toda la documentación necesaria para evaluar correctamente la calidad del API, de acuerdo con las directrices de calidad mencionadas en el apartado 4.2. Con la entrada en vigor del procedimiento del APIMF se empezó a hacer una evaluación centralizada de los mismos y los fabricantes empezaron a enviarlos paulatinamente.

El estudio de los APIMFs recoge todas las deficiencias de calidad que los evaluadores señalaron en los APIMFs a lo largo de 7 años de procedimiento del APIMF (2007-2013) incluyendo por tanto también a aquellos APIMFs que fueron evaluados en la fase piloto del procedimiento y también los que se evaluaron antes y después de la implementación de la Directriz de calidad del PQTm. Este estudio nos permite por tanto ver la evolución del procedimiento del APIMF desde su fase piloto a una fase ya consolidada 7 años después.

²³⁶ Organización Mundial de la Salud. Survey of the quality of selected antimalarial medicines circulating in six countries of sub-Saharan Africa. OMS; 2011. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/WHO_QAMSA_report.pdf (Marzo de 2016)

²³⁷ Organización Mundial de la Salud. Guidelines on active pharmaceutical ingredient master file procedure. Ginebra: OMS; 2008. WHO Technical Report Series: 948, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS948/WHO_TRS_948_Annex4.pdf (Marzo de 2016)

En este sentido, y en cuanto a la evolución del procedimiento y de los requerimientos, es importante señalar también que tanto para la OMS, como para cualquier agencia de reglamentación, la excelencia de la evaluación no sólo se mide en relación con los tiempos y números de evaluación sino también en aplicar criterios adecuados y predecibles de manera consistente, clara y eficiente, tal y como se indica en las Buenas Prácticas de Evaluación: Guías para Autoridades de Regulación Nacionales y Regionales recientemente publicadas por la OMS²³⁸. Por lo tanto este estudio permite de alguna manera someter a escrutinio las prácticas de evaluación del PQTm en cuanto a las deficiencias comunicadas a los solicitantes.

Por eso, y a la vista de los resultados del estudio de los APIMFs, podría entonces concluirse que el procedimiento del APIMF del PQTm es un procedimiento de evaluación maduro puesto que ha aplicado de manera consistente criterios reglamentarios muy similares a los aplicados por las SRAs. Para continuar en esta línea es sin embargo necesario que el PQTm siga trabajando en la aplicación de requerimientos armonizados y proporcionados, conforme a las directrices internacionales vigentes. Por otra parte y teniendo en cuenta que el PQTm dispone ahora de una amplia experiencia en el procedimiento del APIMF y en el procedimiento de precalificación de APIs, quizás sería también necesario instaurar una fase de validación técnica (no solamente administrativa) que pueda bloquear el APIMF hasta que se solucionen deficiencias de base o estructurales del dossier, al igual que lo hacen SRAs como el EDQM y la USFDA, o incluso el mismo PQTm para la evaluación de calidad del producto terminado. Sin embargo aunque este tipo de iniciativa reduzca el número de deficiencias de la primera carta de evaluación, no está claro que una validación técnica reduzca el tiempo total de evaluación ni que acelere necesariamente la aceptación de los APIMFs. De hecho esto puede por ejemplo desincentivar a algunos de los fabricantes o simplemente puede que sin una evaluación pormenorizada del dossier no se puedan decidir aspectos críticos como, por ejemplo, la adecuación de los materiales de partida que requieren de un estudio detallado de la estrategia de control del API. En todo caso, el PQTm debe seguir esforzándose para que los requerimientos para los APIMFs sean lo más claros posibles y de hecho ha incrementado notablemente en los últimos años la información en su página web a este respecto incluyendo también listados de respuestas a preguntas frecuentemente formuladas por los fabricantes. También será necesario revisar la Directriz de calidad del PQTm, para adaptarla a los nuevos requerimientos en relación con los materiales de partida.

Por último, dada la experiencia adquirida en la evaluación de los APIMFs y la frecuencia de los problemas encontrados en la calidad de los APIs, es importante que el PQTm siga invirtiendo no sólo en asistir técnicamente a los fabricantes de los APIs, sino también en promocionar la evaluación de los APIs y la aplicación de las directrices internacionales en las ARNs de países con recursos limitados en donde todavía es posible registrar medicamentos sin una evaluación de la calidad de los APIs.

²³⁸ Organización Mundial de la Salud. Good review practices: guidelines for national and regional regulatory authorities. Ginebra: OMS; 2015. WHO Technical Report Series: 992, Anexo 9. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21891en/s21891en.pdf> (Marzo de 2016)

Conclusiones

5. CONCLUSIONES

1. Las directrices empleadas por el PQTm para la evaluación de los APIMFs se basan en las directrices desarrolladas por las agencias de reglamentación rigurosas (SRAs) sobre calidad de los APIs. Estas directrices comenzaron a ser desarrolladas a finales de los años 1980 por las SRAs y han estado y siguen en constante evolución.
2. El estudio de las deficiencias de calidad de los ingredientes activos farmacéuticos (APIs) descritos en los APIMFs evaluados por el PQTm durante un periodo de 7 años (2007-2013) identifica problemas relacionados con todas las subsecciones del Documento Técnico Común (CTD). La mayoría de estas deficiencias están relacionadas con áreas críticas del dossier como el control de materiales, el proceso de fabricación del API, su estabilidad, y las impurezas y su control. Los resultados muestran que la mayoría de los APIMFs remitidos al PQTm no están completos y que existe una falta de conocimiento de las directrices internacionales y de experiencia en la compilación de los APIMFs por parte de los fabricantes. Las deficiencias encontradas también denotan una dificultad por parte de los fabricantes a la hora de interpretar determinados requerimientos.
3. El patrón de deficiencias de los APIMFs es similar al recogido por SRAs que evalúan APIs para medicamentos genéricos, como la Dirección Europea para la Calidad de Medicamentos (EDQM). Sin embargo los solicitantes del PQTm parecen tener menos experiencia. La mayoría de las deficiencias encontradas en los APIMFs también han sido señaladas por la Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esto muestra que en el PQTm se aplican requerimientos internacionales similares a los de las SRAs y que los fabricantes de APIs que remiten dossiers al PQTm y a las SRAs experimentan problemas semejantes a la hora de cumplir o entender esos requerimientos internacionales.
4. Este estudio ha permitido someter a escrutinio las prácticas de evaluación de los APIMFs por parte del PQTm, tanto en la fase piloto del procedimiento como tras la implementación de la Directriz de calidad del PQTm. De acuerdo con los resultados obtenidos, el procedimiento de evaluación de los APIMFs por el PQTm es maduro y consolidado y aplica, de manera consistente, criterios reglamentarios similares a los empleados por las SRAs.
5. En el análisis realizado se pone de manifiesto la complejidad de las directrices y monografías de farmacopea sobre la calidad de los APIs, y la necesidad de que se desarrollen guías adicionales con respecto a las áreas del CTD que conllevan problemas en los APIMFs, así como de que se destinen recursos para asistir técnicamente a los fabricantes. Estas actividades podrían disminuir el número de deficiencias comunes y repetitivas en los APIMFs, reduciendo de esta manera los tiempos de aceptación de los mismos y evitando, por tanto, retrasos innecesarios en los tiempos de precalificación de los medicamentos en cuyos dossiers se emplean APIMFs para presentar la parte de calidad del API.
6. Por último, el estudio muestra la necesidad de seguir promoviendo el uso de medicamentos precalificados, para los cuales la parte del API debe ser necesariamente evaluada y aceptada. De hecho, los resultados del estudio constituyen un aviso importante de que en los APIs presentados al PQTm y a otras agencias se observa de manera persistente el mismo tipo de deficiencias de calidad y que por tanto la calidad de los APIs en el mercado no puede darse por sentada sin más.

CONCLUSIONES

La autorización de medicamentos en los que el API no ha sido adecuadamente evaluado puede poner en riesgo su calidad, seguridad y eficacia, y esto supone un reto para aquellos países en los que las agencias de reglamentación no disponen de recursos suficientes. Por tanto, se evidencia la necesidad de que el PQTm además de intensificar las actividades de desarrollo de directrices y de asistencia técnica respecto de los fabricantes de los APIs, continúe esforzándose en impulsar y reforzar los sistemas regulatorios promoviendo la evaluación de calidad de los APIs y de los *Drugs Master Files* (DMFs) en las Agencias Nacionales de Reglamentación (ARN) de países con recursos limitados.

Referencias bibliográficas

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA). Center for Drug Evaluation and Research. Drug Master Files: Guidelines. Septiembre de 1989. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122886.htm> (Marzo de 2016)
- Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA). Center for Drug Evaluation and Research. Guideline for submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances. Febrero de 1987. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm149499.htm> (Marzo de 2016)
- Administración de Medicamentos y Alimentos Estadounidense (USFDA). Center for Drug Evaluation and Research. Draft Guidance for Industry. Drug Substance. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Enero de 2004. Disponible en: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/2003d-0571-gdl0001.pdf> (Marzo de 2016)
- Agencia de Salud Canadiense. Therapeutic Products Directorate. Pharmaceutical Sciences- Questions and Answers. Mayo de 2007; p 1-2. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/ps_qa_sp_qr-eng.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Parte II: Requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida. Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/reqBasicosSustActiv/13_parte-II.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents. CPMP/QWP/450/03 -Rev.1. Febrero de 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002979.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on Active Substance Master File Procedure. CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr. Mayo de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129994.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics. EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009 corr. Junio de 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129997.pdf (Marzo de 2016)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the Chemistry of New Active Substances. CPMP/QWP/130/96, Rev 1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002815.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the limits of genotoxic impurities. CPMP/SWP/5199/02. Junio de 2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. Febrero de 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). ICH Topic M 4 Q, Location issues for Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Quality, Questions and Answer. CPMP/ICH/4680/02. Agosto de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002726.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Recommendation on the Assessment of the quality of medicinal products containing existing/known active substances. EMA/CHMP/CVMP/QWP/450653/2006. Febrero de 2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155295.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Quality of medicines questions and answers: Part 1. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000071.jsp&mid=WC0b01ac058002c2af#section11 (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Questions and answers on the 'Guideline on the limits of genotoxic impurities'. EMA/CHMP/SWP/431994/2007 Rev. 3. Septiembre de 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002907.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Note for guidance on process validation. CPMP/QWP/848/96. Marzo de 2001. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002913.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWP/122/02, rev1. Diciembre de 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf (Marzo de 2016)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances. EMA/448443/2014. Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500175228.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on plastic immediate packaging materials. CPMP/QWP/4359/03. Mayo de 2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003448.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on declaration of storage conditions. Annex to Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products. CPMP/QWP/609/96/Rev 2. Noviembre de 2007. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003468 (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Guideline on the chemistry of active substances. Draft. EMA/CHMP/QWP/96664/2015. Febrero de 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/04/WC500186194.pdf (Marzo de 2016)
- Agencia Europea de Medicamentos. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Concept paper on the need for a single note for guidance on the chemistry of active substances. EMA/CHMP/QWP/752676/2013. Diciembre de 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500161109.pdf (Marzo de 2016)
- apps.who.int/prequal, Programa de Precalificación [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://apps.who.int/prequal/default.htm> (Marzo de 2016)
- Andrews R, James M, Janssens L, Marshall P, Montgomery F, Ogilvie R. Starting Materials Selection and Life Cycle Management. *Pharmaceutical Engineering*, 2014; 34 (6): 1-7.
- Artiges A. Answers to questions concerning the legal status of monographs of the European Pharmacopoeia. *Pharmeuropa*. 1988; I (1): 2-4.
- Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA). Position paper on the definition of active substance starting materials in active substance master files (ASMFs) and CEP applications. Diciembre de 2010.
- Borg JJ, Robert JL, Wade G, Aislaitner G, Pirozynski M, Abadie E, Salmonson T, Vella Bonanno P. Where is industry getting it wrong? A review of quality concerns raised at day 120 by the Committee for Medicinal Products for Human Use during European Centralised Marketing

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Authorisation Submissions for chemical entity medicinal products. *J Pharm Pharm Sci.* 2009; 12(2): 181-98.
- Caudron JM, Ford N, Henkens M, Macé C, Kiddle-Monroe R, Pinel J. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Tropical Medicine and International Health.* 2008; 13(8): 1062–1072.
 - Comisión Europea. Note for guidance on Chemistry of Active Substances. 3AQ5a. Octubre de 1987. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002817.pdf (Marzo de 2016)
 - Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1E. Febrero de 2002. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf (Marzo de 2016)
 - Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q(R1). Septiembre de 2002. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1.pdf (Marzo de 2016)
 - Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Noviembre de 2000. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf (Marzo de 2016)
 - Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11. Mayo de 2012. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf (Marzo de 2016)
 - Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8(R2). Agosto de 2009. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (Marzo de 2016)
 - Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Quality Risk Management Q9. Noviembre de 2005. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Pharmaceutical Quality System Q10. Junio de 2008. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf (Marzo de 2016)
- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. Octubre de 1999. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf (Marzo de 2016)
- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities in New Drug Substances Q3A(R2). Octubre de 2006. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf (Marzo de 2016)
- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5). Febrero de 2011. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf (Marzo de 2016)
- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Noviembre de 2005. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf (Marzo de 2016)
- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). Febrero de 2003. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf (Marzo de 2016)
- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1D. Febrero de 2002. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf (Marzo de 2016)
- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B. Noviembre de 1996. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf (Marzo de 2016)
- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Evaluation for Stability Data Q1E. Febrero de 2003. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E_Guideline.pdf (Marzo de 2016)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Guideline for Elemental Impurities Q3D. Diciembre de 2014. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf (Marzo de 2016)
- Conferencia Internacional de Armonización. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7. Junio de 2014. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf (Marzo de 2016)
- Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas. Comité de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. General Comment N° 14: The right to the highest attainable standard of health. Ginebra: Oficina del Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos; 11 de agosto de 2000.
- Consejo Europeo de Industria Química (CEFIC). Comité de Ingredientes Activos Farmacéuticos (APIC). GMPs for APIs: “How to do” Document. Interpretation of the ICH Q7a Guide. Version 4. Septiembre de 2004. Disponible en: http://apic.cefic.org/pub/041214Update_How%20to%20do.pdf (Marzo de 2016)
- Consejo Europeo de Industria Química (CEFIC). Comité de Ingredientes Activos Farmacéuticos (APIC). APIC Position Paper. API starting materials. Version 1. Enero de 2014. Disponible en: http://apic.cefic.org/pub/APIC_Position_Paper_on_API_Starting_Materials_Jan2014.pdf (Marzo de 2016)
- Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia. Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality. PA/PH/ CEP (04) 1 4R. Febrero de 2007. Disponible en: http://www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_content_of_the_dossier_for_chemical_purity_mic.pdf (Marzo de 2016)
- Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top deficiencies found during first assessment of new applications from October 2007 to December 2007. PA/PH/CEP (08)11 rev 00. Septiembre de 2008. Disponible bajo petición al EDQM.
- Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top ten deficiencies, new applications for Certificates of Suitability (end 2009). PA/PH/CEP (10) 65. Junio de 2010. Disponible bajo petición al EDQM.
- Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top ten deficiencies (beginning 2011). Disponible bajo petición al EDQM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: top ten deficiencies, new applications for Certificates of Suitability (2011). PA/PH/CEP (12) 15. Junio de 2012. Disponible en: https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/paphcep_12_15.pdf (Marzo de 2016)
- Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia. Note for the applicants: Procedure for validation of new applications. PA/PH/Exp. CEP/T (08) 37. Junio de 2008. Disponible en: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_note_for_the_applicants_procedure_for_validation.pdf (Marzo de 2016)
- Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). Conferencia: Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia: EDQM Certification Procedure, 1992-2012: 20 years of experience. 22 March-Plenary Session: 2-57; 2012. Disponible en: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/abstracts_plenary_session_22_march.pdf (Marzo de 2016)
- Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 311, p. 67, (28-11-2001).
- Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 22, p. 369/65, (9-2-1965).
- Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 13, p. 80/91, (9-6-1975).
- Dobo KL, Greene N, Cyr MO, Caron S, Ku WW. The application of structure-based assessment to support safety and chemistry diligence to manage genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients during drug development. *Reg Tox Pharm.* 2006; 44: 282-93.
- Doua J, Van Geertruyden JP. Registering medicines for low-income countries: how suitable are the stringent review procedures of the World Health Organisation, the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency? *Tropical Medicine and International Health.* 2014; 19(1): 23–36.
- Edqm.eu, Dirección Europea para la calidad de Medicamentos [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.edqm.eu>
- Farmacopea Europea. Monografía: Substances for pharmaceutical use. 04/2013:2034, corrected 8.0.
- Faul MM, Kiesman WF, Smulkowski M, Pfeiffer S, Busacca CA, Eriksson MC, Hicks F, Orr JD. Part 1: A Review and Perspective of the Regulatory Guidance to Support Designation and Justification of API Starting Material. *Org. Process res. Dev.* 2014; 18: 587-93.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fondo Mundial de lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria. Política del Fondo Mundial sobre el Aseguramiento de la Calidad de los Productos Farmacéuticos (en su forma enmendada y reafirmada el 14 de diciembre de 2010). Disponible en: http://www.theglobalfund.org/documents/psm/PSM_QAPharm_Policy_en/ (Marzo de 2016)
- Giralt R. A New Definition for API Starting Materials. Pharmaceutical Technology Europe. 2004 Jun. Disponible en: <http://www.pharmtech.com/new-definition-api-starting-materials> (Marzo de 2016)
- Grimm W. Storage Conditions for Stability Testing. Drugs Made Ger. 1985; 28: 196-202
- Ich.org, Conferencia Internacional de Armonización [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.ich.org> (Marzo de 2016)
- Möller H, Oldenhof C. The active pharmaceutical ingredient starting material (APISM) and other materials in API manufacture: scientifically-based principles for the common technical dossier. Drug Information Journal. 1999; 33: 755-61.
- Organización Mundial de la Salud. Assessment of medicines regulatory systems in sub-Saharan African countries. An overview of findings from 26 assessment reports. OMS; 2010. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17577en/s17577en.pdf> (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Collaborative procedure between the World Health Organization Prequalification of Medicines Programme and national medicines regulatory authorities in the assessment and accelerated national registration of WHO prequalified pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2013. WHO Technical Report Series: 981, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS981/TRS981_Annex4.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Documentos básicos, suplemento de la 45a edición, Octubre de 2006. Disponible en: http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Effective Drug regulation: what countries can do? Ginebra: OMS; 1999. Theme paper for Discussion: WHO/HTP/EDM/MAC(11)/99.6.
- Organización Mundial de la Salud. Estrategia farmacéutica de la OMS. 54ª Asamblea Mundial de la Salud (WHA54.11). Punto 13.8 del orden del día 21 de mayo de 2001. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21346es/s21346es.pdf> (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. Ginebra: OMS; 2007. WHO Technical Report Series: 943, Anexo 3. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43632/1/WHO_TRS_943_eng.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Good review practices: guidelines for national and regional regulatory authorities. Ginebra: OMS; 2015. WHO Technical Report Series: 992, Anexo 9. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21891en/s21891en.pdf> (Marzo de 2016)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/GuideGenericSubmitDocFPPs_08_2005_WoAnnexes.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. Ginebra: OMS; 2005. WHO Technical Report Series: 929, Anexo 5. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/trs929/who_trs_929.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Guidelines on active pharmaceutical ingredient master file procedure. Ginebra: OMS; 2008. WHO Technical Report Series: 948, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS948/WHO_TRS_948_Annex4.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2002. WHO Technical Report Series: 902, Anexo 9. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesPackagingPharmaceuticalProductsTRS902Annex9.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished product. General format: preparation of product dossiers in common technical document format. Ginebra: OMS; 2011. WHO Technical Report Series: 961, Anexo 15. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex15.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 970, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970-Annex4.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product: quality part. Ginebra: OMS; 2014. WHO Technical Report Series: 986, Anexo 6. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex6.pdf?ua=1 (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. International Conference of Drug Regulatory Authorities. WHO Drug Information. 2012; 26 (4): 339-361. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20019en/s20019en.pdf> (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce Brochure, 2008. Disponible en: <http://apps.who.int/impact/FinalBrochureWHA2008a.pdf?ua=1> (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs). Segunda Edición. Ginebra: 2011. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44576/1/9789241501453_eng.pdf (Marzo de 2016)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional de Africa. Fifty-sixth session, Addis Ababa, Ethiopia, 28 August–1 September 2006. Medicines Regulatory Authorities: current status and the way forward. Report of the Regional Director. Disponible en: http://www.afro.who.int/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=405&Itemid=2111 (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad. Ginebra: OMS; 2003. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: 7.
- Organización Mundial de la Salud. Prequalification of quality control laboratories. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of quality control laboratories for use by United Nations agencies. Ginebra: OMS; 2011. WHO Technical Report Series: 961, Anexo 12. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex12.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Prequalification Team-Medicines. Guidance on Amendments to an Active Pharmaceutical Ingredient Master file (APIMF) submitted in support of a Prequalified Pharmaceutical Product (FPP) or Prequalified Active Pharmaceutical Ingredient (API). Junio de 2014. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/API/Amendment_guidance_9March2013.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of active pharmaceutical ingredients for use in pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2009. WHO Technical Report Series: 953, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS953/TRS_953-Annex4.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of active pharmaceutical ingredients for use in pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2009. WHO Technical Report Series: 953, Anexo 4. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS953/TRS_953-Annex4.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Quality assurance highlights: recovery of solvents in API manufacturing. WHO Drug Information. 2011; 25 (3): 221-3. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/25-3.pdf> (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Quality Assurance Issues. Pilot Procurement Project for Quality and Sourcing (Pre-qualification) of HIV/AIDS drugs. WHO Drug Information. 2002; 16 (1): 31-4. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2990e/h2990e.pdf> (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Quality Assurance Issues. WHO pilot pre-qualification project for pharmaceutical products. WHO Drug Information. 2001; 15 (3&4): 156-159. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2989e/h2989e.pdf> (Marzo de 2016)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Quality Assurance Issues. WHO pilot pre-qualification project for pharmaceutical products. WHO Drug Information. 2001; 15 (3&4): 156-159. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2989e/h2989e.pdf> (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Ginebra: OMS; 2009. WHO Technical Report Series: 953, Anexo 2. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19133en/s19133en.pdf> (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Survey of the quality of anti-tuberculosis medicines circulating in selected newly independent states of the former Soviet Union. OMS; 2011. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19053en/s19053en.pdf?ua=1> (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. Survey of the quality of selected antimalarial medicines circulating in six countries of sub-Saharan Africa. OMS; 2011. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/WHO_QAMSA_report.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients. Ginebra: OMS; 2010. WHO Technical Report Series: 957, Anexo 2. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_Annex2_GMP-API.pdf (Marzo de 2016)
- Organización Mundial de la Salud. WHO Guidelines on variations to a prequalified product. Ginebra: OMS; 2012. WHO Technical Report Series: 981, Anexo 3. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js20174en/> (Marzo de 2016)
- Pinheiro E, Vasan A, Kim JY, Lee E, Guimier JM, Perriens J. Examining the production costs of antiretroviral drugs. AIDS. 2006; 20:1745–1752.
- Rågo L, Santoso B. Drug Regulation: History, Present and Future. En: van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR (eds). Drug benefits and risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. 2^a ed. Amsterdam: IOS Press and Uppsala Monitoring Centre; 2008. p.65-77.
- Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Diario Oficial de la Unión Europea L 136/1, (30-04-2004). Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&qid=1447870035075&from=ES> (Marzo de 2016)
- Schwartz P. Drug master file review issues at the Office of Generic Drugs. J Generic Med. 2006; 3(4): 280-6.
- Scott B. Designation of Regulatory Starting Materials in the Manufacturing of Drug Substances: Impact on ANDA Review Time. Journal of Validation Technology [Autumn 2011]: 8-11. Disponible en: <http://www.ivtnetwork.com/sites/default/files/Designation%20of%20Regulatory%20Starting%20Materials.pdf> (Marzo de 2016)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Seevers RH, Kluttz WF. Regulatory Strategy for Starting Material Designation. *Pharmaceutical Outsourcing*. 2010; 11 (1).
- t-Hoen EFM, Hogerzeil HV, Quick JD, Sillo HB. A quiet revolution in global public health: The World Health Organization's Prequalification of Medicines Programme. *Journal of Public Health Policy*. 2014; I-25.
- Undp.org, Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.undp.org/content/undp/es/home/mdgoverview/> (Marzo de 2016)
- Vicente, N. Dirección Europea para la calidad de Medicamentos (EDQM). CEP submissions: how to prepare a new application? Presentación en la Conferencia Técnica IPA/EDQM/IPC de 28-29 de enero de 2010, Mumbai (India). Disponible en: <http://www.ipapharma.org/events/IPA%20-%20EDQM%20pdf/Nathalie%20Vicente%20-%20How%20to%20prepare%20New%20Application.pdf> (Marzo de 2016)
- Who.int, Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Información general. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/areas/en/>
- Worku WZ, Gordon J, Stahl MM, Rågo L. Deficiencies in generic product dossiers as submitted to the WHO Prequalification of Medicines Programme. *J Generic Med*, 2012; 9 (2): 63-74.
- Zhang H, Li H, Song W, Shen D, Skanchy D, Shen K, Lionberger RA, Rosencrance SM, Yu LX. Completeness Assessment of type II Active Pharmaceutical Ingredient Drug Master Files under Generic Drug User Fee Amendment: Review Metrics and Common Incomplete Items. *The AAPS Journal*. 2014; 16 (5): 1132-41.

Anexo

7. ANEXO

Listado de APIs de los medicamentos invitados al PQTm por categoría terapéutica en los años del estudio (2007-2013)

SIDA	Condiciones relacionadas con el SIDA	Malaria	Tuberculosis	Salud reproductiva	Gripe	Enfermedades tropicales desatendidas
Abacavir	Aciclovir	Artemeter	Etambutol	Étillestadiol (desde 2007)	Osetamivir (desde 2007)	Diétilcarbamazina (desde 2011)
Didanosina	Ganciclovir	Lumefantrina	Pirazinamida	Levonorgestrel (desde 2007)	Zanamivir (desde 2009)	Mebendazol (desde 2012)
Lamivudina	Amoxicilina + ácido clavulánico (desde 2010)	Artesunato	Isoniazida	Acetato de medroxiprogesterona (desde 2007)		Albendazol (desde 2013)
Estavudina	Azitromicina	Mefloquina	Rifampicina	Oxitocina (desde 2007)		Praziquantel (desde 2013)
Tenofovir disoproxil fumarato	Ceftriaxona	Sulfadoxina	Estreptomina sulfato	Sulfato magnésico (desde 2007)		
Zidovudina	Ciprofloxacino	Amodiaquina	Amicacina	Estradiol cipronato (desde 2008)		
Efavirenz	Sulfadiazina	Primetamina	Kanamicina	Mifepristona (desde 2008)		
Nevirapina	Sulfametoxazol + trimetoprim	Dihidroartemisinina (desde 2009)	Capreomicina	Misoprostol (desde 2008)		
Atazanavir	Benzilpenicilina (desde 2007)	Piperaquina fosfato (desde 2009)	Cicloserina	Desogestrel (desde 2009)		

SIDA	Condiciones relacionadas con el SIDA	Malaria	Tuberculosis	Salud reproductiva	Gripe	Enfermedades tropicales desatendidas
Abacavir	Anfotericina B		Etonamida	Linestrenol (desde 2009)		
Didanosina	Claritromicina		Ofloxacino	Noretisterona (desde 2009)		
Lopinavir	Clindamicina		Profionamida	Norgestrel (desde 2009)		
Ritonavir	Dapsona		Ácido para-aminosalicílico	Enantato de noretisterona (desde 2009)		
Atazanavir (desde 2007)	Flucitosina		Levofloxacino (desde 2007)	Valerato de estradiol (desde 2009)		
Ritonavir (desde 2007)	Fluconazol		Moxifloxacino (desde 2007)	Etonogestrel (desde 2009)		
Emtricitabina (desde 2010)	Ácido fólico		Ácido para-aminosalicílico (desde 2008)			
Darunavir (desde 2010)	Itraconazol		Terizidona (desde 2008)			
Etravirina (desde 2010)	Pentamidina					
Raltegravir (desde 2010)	Pirimetamina					
	Amitriptilina					

SIDA	Condiciones relacionadas con el SIDA	Malaria	Tuberculosis	Salud reproductiva	Gripe	Enfermedades tropicales desatendidas
	Clorfenamina					
	Codeína					
	Dexametasona					
	Ibuprofeno					
	Loperamida					
	Morfina					
	Rifabutina (desde 2007)					
	Flucitosina (desde 2010)					
	Ciclizina (desde 2010)					
	Diazepam (desde 2010)					
	Docusato (desde 2010)					