

Diseño del sistema de calidad asociado a la fabricación y control de Cannabis medicinal en función de su uso final

El mercado del Cannabis para uso médico está evolucionando en Europa día a día, tras la presión ejercida por las asociaciones de pacientes y las nuevas regulaciones que van aprobándose en los diferentes países. Actualmente en España se está estudiando el uso terapéutico del cannabis por parte de una subcomisión en el congreso de los diputados. El uso de la flor y aceites del Cannabis principalmente se ha ido introduciendo de manera controlada, por lo que la calidad de estos productos es esencial para proteger la salud de los pacientes. Esto implica que todo el proceso de producción y control debe llevarse a cabo de acuerdo a las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección (BPAR) (*Good Agricultural and Collection Practice, GACP*) y Normas de Correcta Fabricación, NCF (*Good Manufacturing Practice, GMP*) aplicables a los productos farmacéuticos. Dependiendo del uso final del producto, los requerimientos para la fabricación y control variarán.

ANNA CLUET
RESPONSABLE DEL ÁREA GRANDES
PROYECTOS TDV SL

GRÀCIA ROVIRA
CONSULTORA DE VALIDACIONES EN TDV SL

Definición del proyecto

Para organizar y llevar a cabo las actividades necesarias para obtener un producto de la calidad requerida, es esencial tener muy claro desde el inicio del proyecto una serie de puntos que van a determinar las actividades y requerimientos asociados al sistema de calidad, procesos e instalaciones. En nuestra experiencia, este es un factor clave para asegurar no sólo el diseño de un entorno adecuado, sino el éxito final del proyecto a nivel comercial y de implantación.

Actualmente, aparte de los productos registrados siguiendo el proceso de registro de un producto farmacéutico clásico, los productos de Cannabis medicinal se presentan mayo-

A nivel global, una actividad útil y aconsejable es la de llevar a cabo un análisis de riesgo para detectar los puntos críticos y peligros potenciales para la calidad del producto y seguridad del paciente e introducir medidas de control

ritariamente en forma de aceites y flor seca. La primera decisión importante a tomar es la de cuál será la clasificación del producto

final que se va a producir, diferenciando entre materia de partida para fabricar un principio activo, principio activo, producto intermedio o producto acabado. Un punto fundamental para esta clasificación es la dispensación del producto al paciente final y si hay algún tipo de manipulación en la farmacia.

Particularmente en el caso de la flor seca, puede parecer que el producto y el proceso deban ser el mismo, pero existen diferencias en los requerimientos del cultivo, procesos, control de calidad y sistema de calidad. Es responsabilidad del fabricante del medicamento garantizar que se aplica la clasificación adecuada de acuerdo a las NCF.

Además, la interpretación de esta clasificación por los diferentes cuerpos regulatorios no es homogénea dentro de los países de la Comunidad Europea e incluso dentro del mismo país en los casos en los que las competencias están transferidas a nivel local. Por lo tanto, dentro del proceso de implementación de la fabricación y comercialización de la flor de cannabis para uso médico, la estrategia regulatoria y los países en los que se van a comercializar el producto deben tenerse en cuenta desde el inicio de los proyectos. La información y documentación a presentar, los permisos de exportación, el diseño y el idioma del acondicionado final entre otros serán totalmente dependientes del mercado final.

A nivel global, una actividad útil y aconsejable es la de llevar a cabo un análisis de riesgo



Material
de partida

Principio
Activo

Producto
Intermedio

Producto
Acabado

para detectar los puntos críticos y peligros potenciales para la calidad del producto y seguridad del paciente e introducir medidas de control para reducir los riesgos detectados en el proyecto.

GACP y autorización de cultivo

El cultivo de cannabis requiere, en primer lugar, de la autorización concedida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La documentación básica a remitir incluye información identificativa del solicitante y datos de la actividad prevista incluyendo aspectos tales como objetivo y finalidad de los cultivos, información sobre el material de partida y sobre las parcelas y superficie a cultivar, previsión de producción, descripción de las instalaciones detallando las medidas de seguridad previstas, información del fabricante autorizado al que se le entregará el producto para su posterior procesado.

En algunos casos y en función del estado del proyecto, la AEMPS requiere una licencia temporal y específica para la fase de validación del proceso de fabricación del producto.

Estas etapas de proceso tienen una influencia directa en la calidad final de los principios activos, productos que formarán parte del medicamento. Por ello, es necesario controlar que la producción de las hierbas medicinales proporciona una planta de forma consistente y reproducible cumpliendo la especificación de calidad previamente establecida. La aplicación de la norma GACP garantiza el cumplimiento de estos atributos.

Un sistema de calidad diseñado conforme a los requerimientos de las GACP permite tener garantías de que:

- Se fabrica de forma higiénica considerando la reducción de la carga microbiana.
- Las operaciones se realizan de modo que las plantas medicinales/sustancias a base de hierbas no se vean afectadas adversamente durante la recolección, el cultivo, el procesamiento y el almacenamiento

Según nuestra experiencia, los fabricantes de principio activo relacionados con la fabricación de Cannabis están siendo inspeccionados por las autoridades sanitarias antes del inicio de la actividad

- Se dispone de registros que permiten la trazabilidad entre las distintas actividades que se desarrollan.

Las GACP no forman parte del ámbito de inspección de la AEMPS. No obstante, en el nuevo borrador de la guía *Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products* de la EMA se presenta un modelo de declaración por escrito del cumplimiento de las GACP y las autoridades sanitarias lo podrán solicitar.

Actualmente, hay algunas empresas a nivel mundial especializadas en la certificación del cumplimiento de esta norma. El proceso de certificación consiste en una auditoría en la que se evalúa el nivel de cumplimiento de dicha norma de la empresa auditada.

GMP para principios activos

Cuando el producto se ha clasificado como principio activo, se requiere que la empresa se inscriba en el registro unificado de empresas de sustancias activas (RUESA) gestionado por la AEMPS. La AEMPS, en base a un análisis de riesgos, puede solicitar una inspección previa cuyo objetivo es verificar el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación para sustancias activas usadas como materiales de partida (*Eudralex Volum 4, Part II*). Si los resultados de dicha inspección son satisfactorios, la AEMPS emitirá el

correspondiente certificado NCF y autorizará el inicio de la actividad. Según nuestra experiencia, los fabricantes de principio activo relacionados con la fabricación de Cannabis están siendo inspeccionados por las autoridades sanitarias antes del inicio de la actividad.

El sistema de calidad de la empresa debe diseñarse para cumplir los requisitos de esta norma teniendo en cuenta que el nivel de exigencia de estos requerimientos aumenta conforme nos acercamos a las etapas finales, purificación y envasado del producto, etapas en las que aumenta el riesgo de contaminación de la sustancia activa. Los aspectos clave para un sistema de calidad eficaz incluyen aspectos como:

- Disponer de una unidad de calidad independiente de producción y responsable de formar y revisar que el sistema diseñado funciona de forma correcta.
- Disponer de suficiente personal cualificado, entrenado y con experiencia adecuada a sus responsabilidades para producir y controlar la fabricación. La responsabilidad del cumplimiento del sistema de calidad y de las normas NCF es de todo el personal de la empresa.
- Disponer de las instalaciones y equipos de proceso adecuados, prácticas de higiene y vestuario, como realizar las operaciones de fabricación, envasado y etiquetado, así como la limpieza que permitan minimizar el riesgo de contaminación externa y cruzada del producto.
- Disponer de un conjunto de registros íntegros que permitan tener la trazabilidad de cada uno de los lotes fabricados.

GMP para producto acabado farmacéutico

Finalmente, si el producto es una especialidad farmacéutica requiere la autorización como laboratorio farmacéutico fabricante de la AEMPS. Dicha autorización irá precedida por una evaluación, que incluirá una inspección realizada por la AEMPS, cuyo ob-



jeto será la verificación de que el laboratorio cuenta con los medios personales y materiales adecuados y establecidos para garantizar la calidad farmacéutica en cada una de las operaciones objeto de la solicitud.

El laboratorio debe cumplir los siguientes requisitos para obtener la autorización:

- Disponer de locales, equipos técnicos y de control, adecuados y suficientes, para la actividad que pretende desarrollar, debiendo responder a las exigencias legales, tanto desde el punto de vista de fabricación y del control, como de la conservación de los medicamentos.
- Disponer de un Director Técnico responsable, un responsable de fabricación y un responsable de control de calidad, con la suficiente cualificación.

Además de establecer y aplicar un sistema de calidad de acuerdo a las Normas de Correcta Fabricación, Requisitos básicos de medicamentos (*Eudralex, Volume 4, Part I*), el sistema de calidad farmacéutico debe diseñarse teniendo en cuenta el tipo de operaciones y volumen. Para ello, las herramientas de análisis y gestión de riesgos permiten diseñar y adaptar el sistema de calidad al riesgo para la calidad del producto y la seguridad del paciente.

La Dirección y el personal de los distintos departamentos de la empresa participarán de forma activa en la implantación, mantenimiento y mejora continua del sistema de calidad basados en procedimientos de monitorización y análisis de indicadores para evaluar la eficacia del sistema.

Otros requerimientos

Una de las características que no podemos olvidar del Cannabis es que es una sustancia estupefaciente y como tal, las siguientes consideraciones son aplicables:

- Se debe poseer una licencia para la gestión de estupefacientes.

El sistema de calidad necesario en una planta de Cannabis para uso médico debe cumplir con el mismo nivel de exigencia de los estándares aplicables a principios activos y productos farmacéuticos

- Las instalaciones en las que se cultiva, produce, controla y almacena el producto deben tener acceso controlado y medidas de seguridad acordes a las actividades.
- Se debe llevar un control exhaustivo de la trazabilidad del producto: cantidades, origen, destino, dispensación.
- Se debe notificar a la AEMPS los movimientos de producto por parte de fabricantes, distribuidores y oficinas de farmacia.
- En caso de importación o exportación de producto, se debe obtener una licencia autorizando estas operaciones.

Además, toda la cadena de suministro del producto debe llevarse a cabo de acuerdo a las Buenas Prácticas de Correcta Distribución (BPD) (*Good Distribution Practice, GDP*) para asegurar su correcta trazabilidad y mantenimiento durante el almacenamiento, transporte y distribución. Todas estas actividades se han de llevar a cabo también teniendo en cuenta las medidas de seguridad asociadas a los productos estupefacientes. Dependiendo de si el producto acabado se ha clasificado como principio activo o pro-

ducto farmacéutico, los requerimientos para la distribución se deben adaptar.

Gestión de proveedores

Todas las actividades que se han descrito en los apartados anteriores requieren de una gran infraestructura, personal cualificado y elevada inversión en el momento de poner en marcha un proyecto de planta de fabricación de cannabis para uso médico. En muchas ocasiones, se opta por subcontratar algunos servicios críticos a otras empresas con instalaciones, equipos y personal adecuados. Un caso típico sería la subcontratación de las actividades del laboratorio de control, entre las que se encontrarían el análisis de las materias primas, producto acabado, validación de los métodos analíticos, estudios de estabilidad... Dentro del sistema de calidad deben establecerse procedimientos de gestión de proveedores, basados en criterios de riesgo para centrar los esfuerzos en los puntos más críticos. En estos procedimientos debe definirse la información y certificaciones necesarias según cada actividad, los criterios de riesgo establecidos, la necesidad de auditorías periódicas y determinación del periodo de reevaluación.

Conclusión

Tal como se ha descrito en los apartados anteriores, el sistema de calidad necesario en una planta de Cannabis para uso médico debe cumplir con el mismo nivel de exigencia de los estándares aplicables a principios activos y productos farmacéuticos, ya que el objetivo principal es suministrar productos de calidad y proteger la salud de los pacientes.

La estructura y aplicación de este sistema debe ser proporcional a las actividades que se llevan a cabo en la planta, y a los riesgos inherentes de las mismas, focalizando los esfuerzos y recursos en asegurar la integridad y trazabilidad de las operaciones y datos asociados ●

Soluciones de análisis microbiológico para Cannabis y Cáñamo



Haga crecer su negocio de cannabis con un análisis mas consistente y eficiente

En una industria en rápido crecimiento donde el cumplimiento regulatorio se está estandarizando cada vez más, las industrias autorizadas de cannabis y cáñamo están buscando nuevas soluciones para proteger mejor la calidad y seguridad del producto. Muchas tecnologías analíticas no son suficientemente robustas y consistentes, son muy laboriosas, o son propensas a errores humanos, lo cual conduce a la pérdida de producto y de rentabilidad.

Como líder mundial en diagnóstico microbiológico desde hace más de 55 años, bioMérieux proporciona una oferta integral de kits validados para el análisis de cannabis.

Análisis de detección de patógenos

- *Salmonella* spp.
- STEC (*E. coli* productor de toxina Shiga)
- *Aspergillus* patógeno, con especiación específica de *A. terreus*, *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*
- *Listeria* spp.

Análisis de indicadores de calidad

- Mohos y levaduras
- *E. coli*
- Recuento de aerobios totales
- Coliformes
- *Enterobacteriaceae*
- *Staphylococcus aureus*

bioMérieux España S.A.

Manuel Tovar, 45-47

28034 Madrid

Tel.: (+34) 91 358 11 42

PIONEERING DIAGNOSTICS

www.biomerieux-industry.com