Agosto de 2020

Módulo Nº 1:

Expectativas regulatorios en el diseño, uso y control

CERCAL GROUP

Referencias Normativas

Referencias de Guías y Normas

WHO Technical Report, Series No. 908, Annex 7, 2003 (Report 37)

WHO Technical Report, Series No. 961, Anexo 2, 2011 (Report 45)

Referencias de Guías y Normas

Decreto N° 159/13: Actualiza Norma Técnica N° 127, nominada "Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura", aprobada por D.S. N° 28/12 - Chile

Resolución 1160 de 2016 - "Por la cual se establecen los manuales de buenas prácticas de manufactura y las guías de inspección de laboratorios o establecimientos de producción de medicamentos, para la obtención del certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura" – Colombia

R.M. 055-99-SA/DM: Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos - Perú

Realidad en América Latina

Situación América Latina

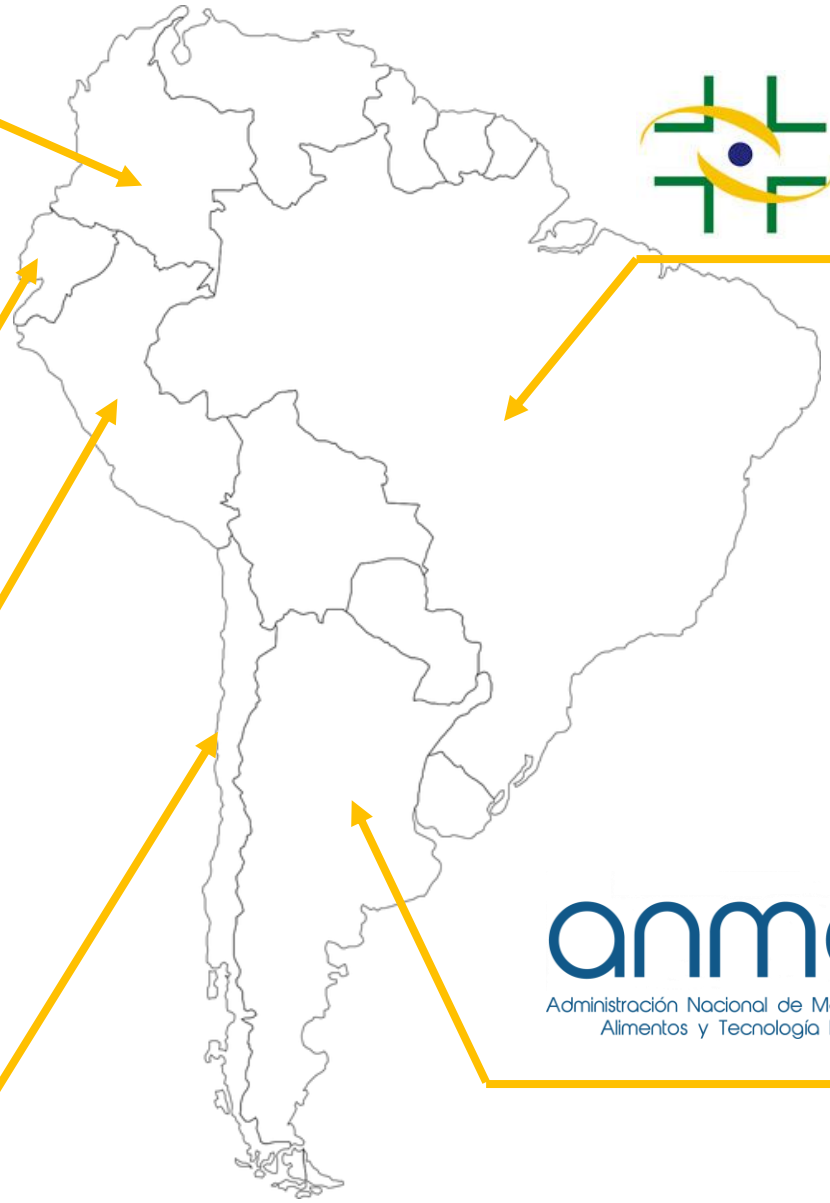
CERCAL GROUP

invima
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

DIGEMID
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Situación América Latina

Tipo	TRS 823 R32 (1992)	TRS 908 R37 (2003)	TRS 961 R45 (2011)
Colombia		✓	2021 (Estériles)
Ecuador		✓	
Perú		✓	
Chile		✓	
Brasil			✓
Argentina			✓

Situación América Latina

TRS 823 R32 (1992)	TRS 908 R37 (2003)	TRS 961 R45 (2011)
GMP Pharmaceutical Products	GMP Pharmaceutical Products	GMP Pharmaceutical Products Productos esteriles Documenta
	HACCP	
Validación métodos analíticos APIs		
Preparación guías de inspección	Reporte de inspección/ Pre qualification conce	Procedimiento pre ción
	GSP	GSP & GDP TTSP

Trs-957-Annex 4 WHO GMP for sterile pharmaceutical products (2010)

trs957_GLP annex1 2010

TRS-981 WHO QRM guidelines 2013

trs957_WHO good distribution practices for pharmaceutical products 2010

Informe 37 de la OMS

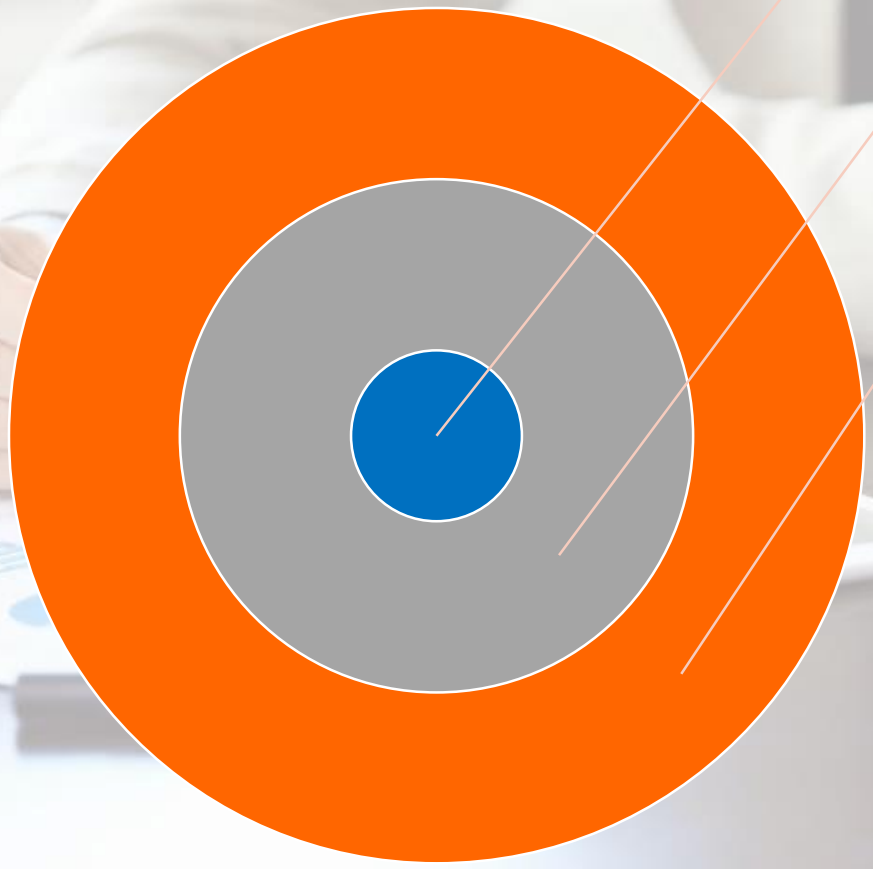
Diseño – Aspectos Regulatorios

Un buen diseño debe asegurar:

- Máxima protección a agentes externos
- Mínimo intercambio térmico
- Máximo aprovechamiento de la luz natural
- Adecuada captación de la radiación solar

Diseño – Aspectos Regulatorios

Diseño de una Planta:



Zona Blanca (Califica)

Zona acondicionamiento (evalúa)

Zona de depósitos (No Calificada)

Diseño – Aspectos Regulatorios

Flujo Materiales y Personas

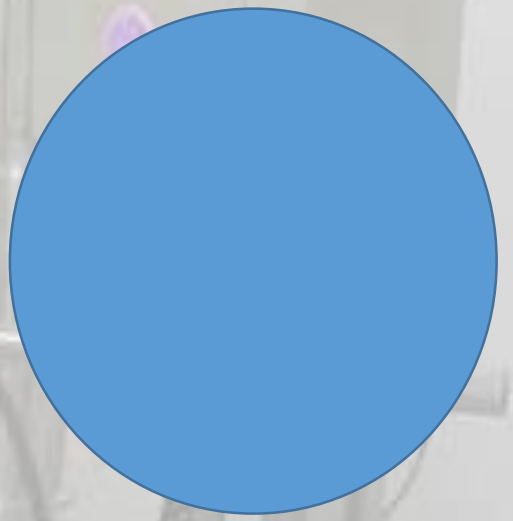
- ✓ Deben seguir el camino más corto
- ✓ No presentar reprocesos
- ✓ No cruzarse con el flujo de otras fabricaciones
- ✓ Ser asequible al acceso del personal

Diseño – Aspectos Regulatorios

Flujo de Fabricación

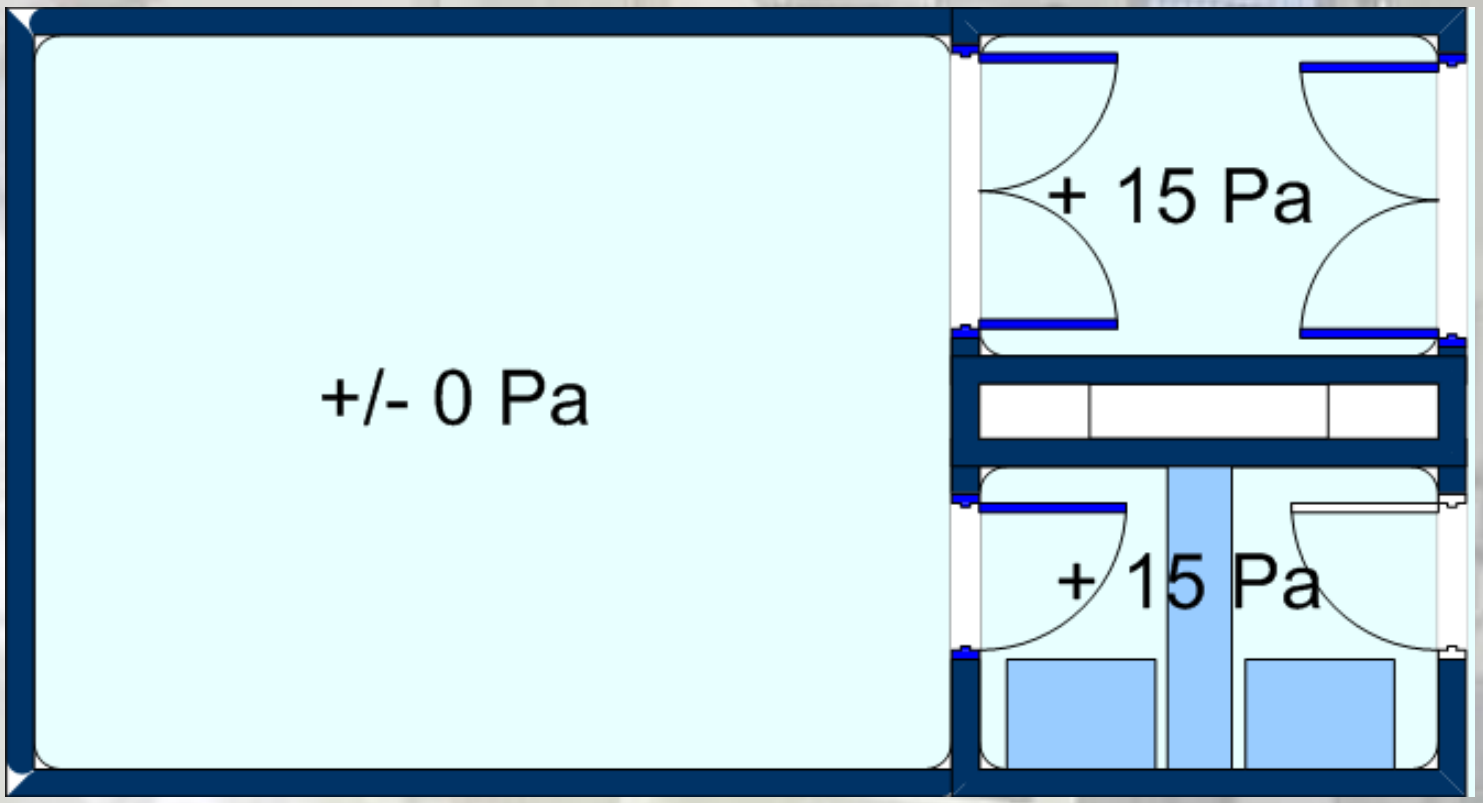
Línea Recta

En “U”



En Círculo

Diseño – Aspectos Regulatorios



Plan Maestro de Validación (PMV)

El plan maestro de validación (VMP) debe ser conciso y claro y contener al menos lo siguiente:

- ✓ una política de validación
- ✓ estructura organizativa de las actividades de validación.
- ✓ resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos validados y que deberá ser validada
- ✓ formato de documentación (por ejemplo, protocolo y formato de informe)
- ✓ planificación y programación
- ✓ control de cambios
- ✓ referencias a documentos existentes.

Plan Maestro de Validación (PMV)

Plan Maestro de Validaciones (PMV)

- Cronograma del PMV
- Protocolo:
  - Incluye el Análisis de Riesgo
- Informe:
  - Conclusiones
  - Recomendaciones
  - Verificación continua: establecer criterio y responsabilidades
- Rol de la Revisión de Calidad de Producto

Calificaciones / Validaciones

- Sistemas de Apoyo Crítico
- Validación Limpieza
- Validación Proceso
- CSV
- Calificación Equipos

Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP)

Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP)

- ✓ HACCP es una herramienta sistemática, proactiva y preventiva para asegurar la calidad, la fiabilidad y la seguridad del producto (ver Serie de Informes Técnicos OMS No 908, 2003 Anexo 7).

- ✓ Es un enfoque estructurado que aplica principios técnicos y científicos para analizar, evaluar, prevenir y controlar el riesgo de consecuencia(s) adversa(s) de peligro(s) debido al diseño, desarrollo, producción y uso de los productos.

Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP)

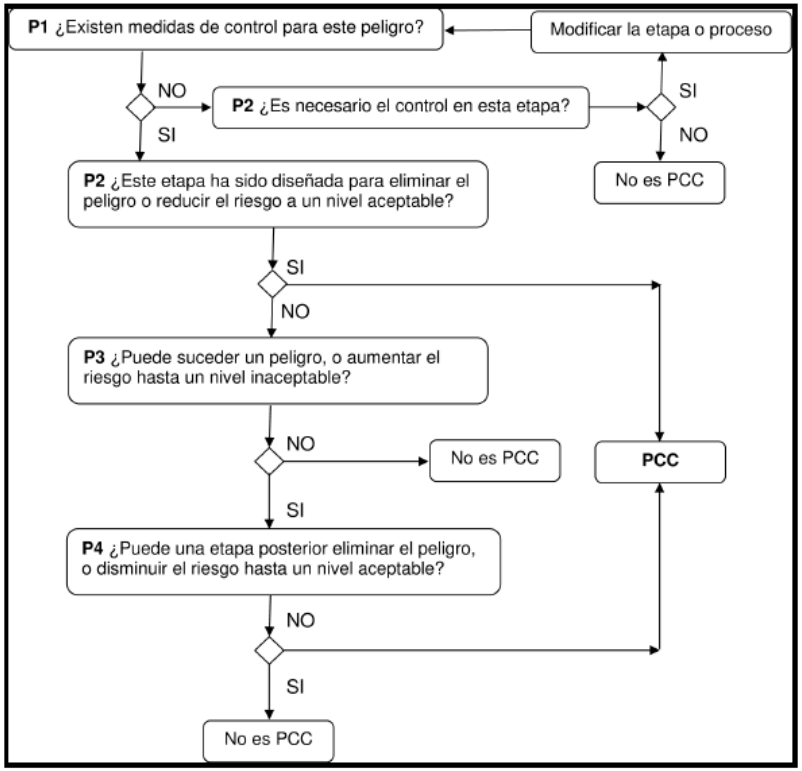
HACCP consiste en los siguientes siete pasos:

1. realizar un análisis de riesgos e identificar medidas preventivas para cada paso del proceso;
2. determinar los puntos críticos de control;
3. establecer límites críticos;
4. establecer un sistema para vigilar los puntos críticos de control;
5. establecer las medidas correctivas a tomar cuando el monitoreo indica que los puntos críticos de control no se encuentran en un estado de control;
6. establecer un sistema para verificar que el sistema HACCP está funcionando eficazmente;
7. establecer un sistema de registro.

Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP)

Referencia al punto							
Peligros		Calificación				Causa - Justificación	Medida preventiva
		O	D	S	RPN		
Físicos,	Breve descripción del riesgo evaluado considerado como peligro físico, microbiológico, de contaminación cruzada (químicos), otro					Justificar porque se considera un peligro de tipo físico por ejemplo asociado al riesgo en análisis	Medida preventiva a aplicar para evitar el riesgo y el consecuente peligro identificado

Valor de las tablas asignados por el analista/analistas a cargo del análisis de riesgo



BPA / BPD

Almacenamiento
BPA
BPD
Mapeos Térmicos
CSV
Calificación Equipos
Cadena de Frío
Monitoreo de Rutas

Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)

BPL

Parte 1: Gestión e Infraestructura

Parte 2: Materiales, Equipos, instrumentos

Parte 3: Procedimientos de trabajo

Parte 4: Seguridad

BPL: Físico Químico

Laboratorio Microbiológico

Validación de Proceso

Informe 45 de la OMS

WHO 961, 2011

La fabricación de productos estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias de entrada a las cuales debe ser a través de esclusas de aire para el personal y / o para equipos y materiales.

Zonas limpias debe mantenerse con un estándar de limpieza apropiado y suministrarse con aire que tenga paso a través de filtros de una eficiencia adecuada.

WHO 961, 2011

- ✓ Las diversas operaciones de preparación de componentes, preparación de productos y llenado deben ser llevado a cabo en áreas separadas dentro del área limpia.

- ✓ Las operaciones de fabricación se dividen en dos categorías:

  - ✓ en primer lugar, aquellos en los que el producto se esteriliza terminalmente, y

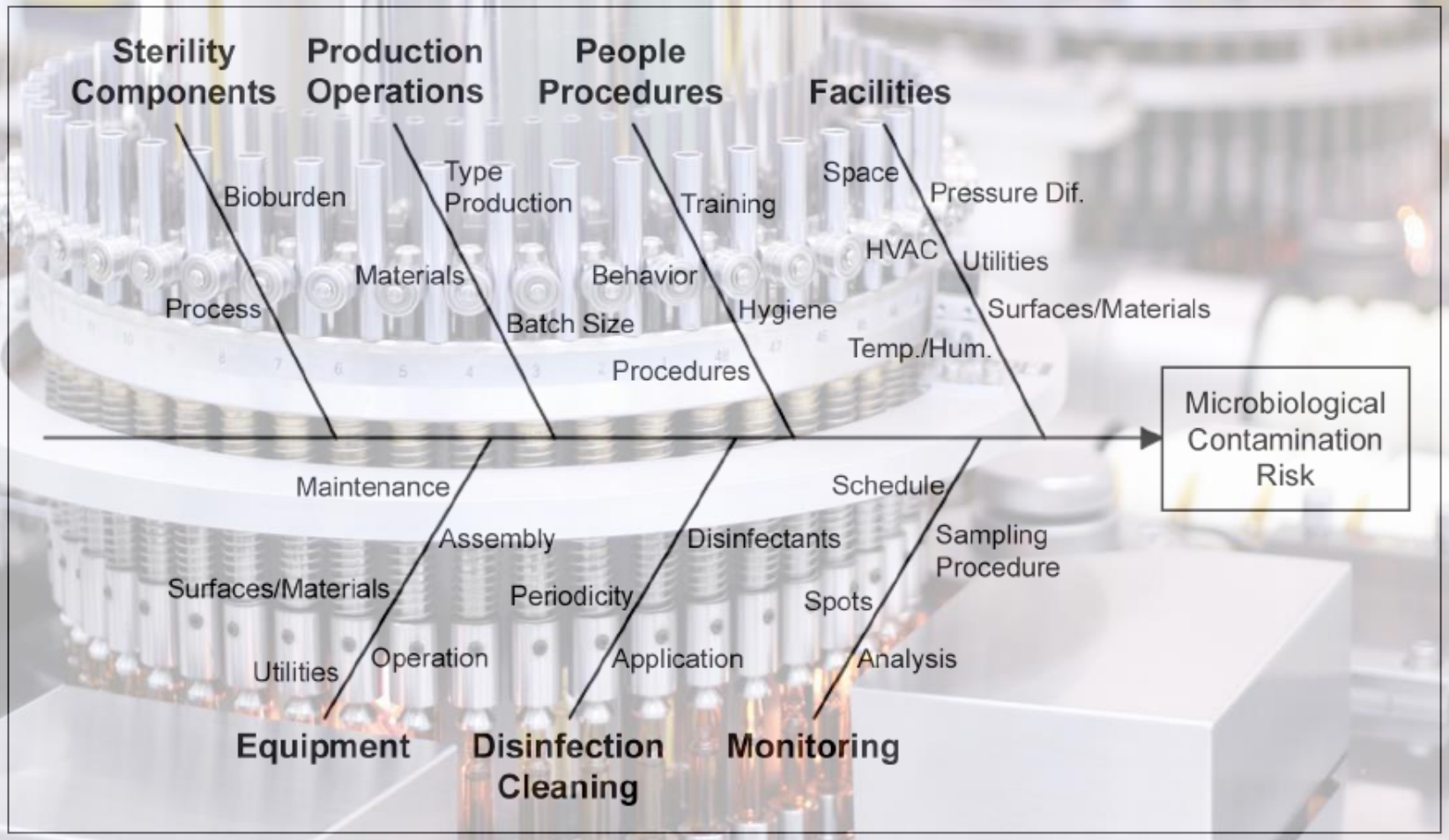
  - ✓ en segundo lugar, aquellos que se realizan asépticamente en algunas o todas las etapas.

WHO 961, 2011

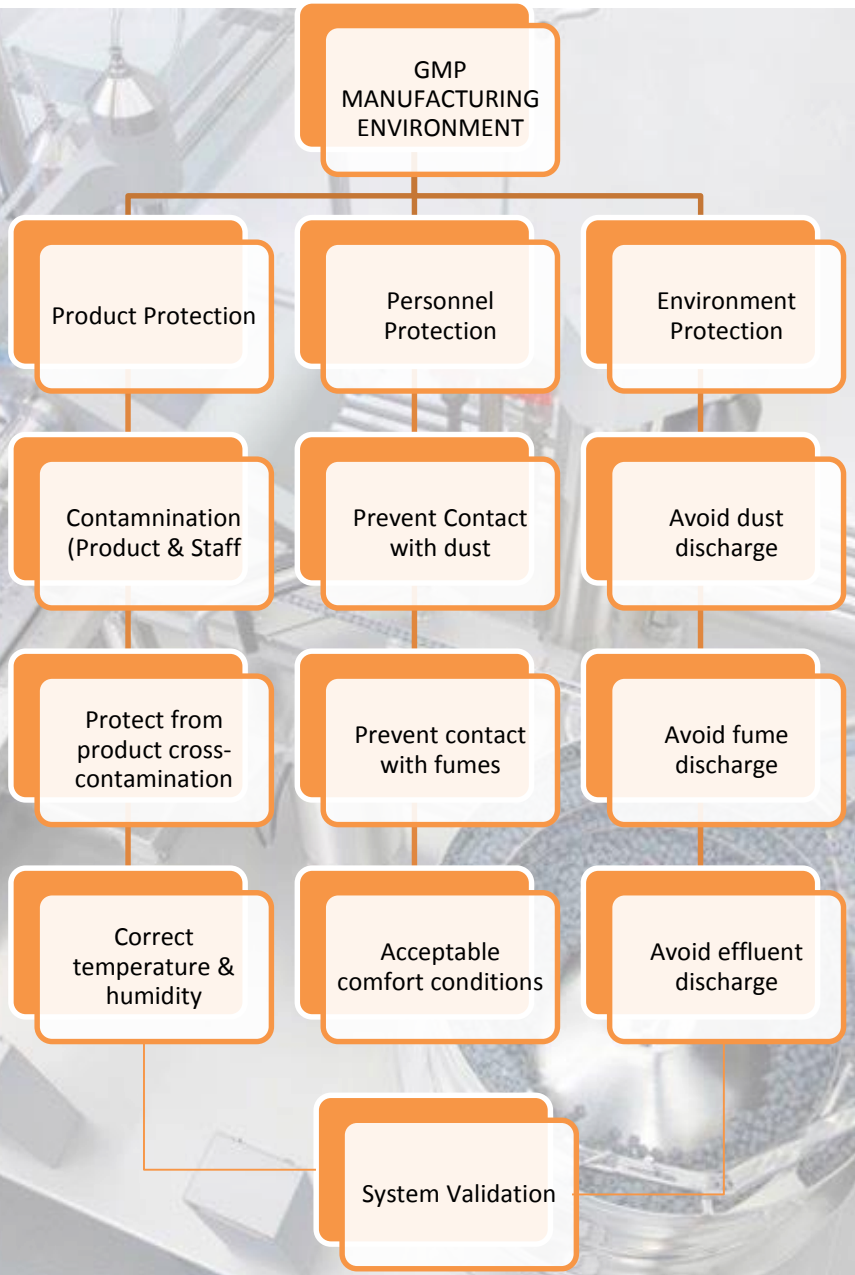
Las áreas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican de acuerdo con los requisitos y características del medio ambiente.

Cada operación de fabricación requiere un apropiado nivel de limpieza ambiental en el estado operativo para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o en partículas del producto o materiales que se manipulan.

WHO 961, 2011


Sterility Components
Production Operations
People Procedures
Facilities
Bioburden
Process
Type Production
Materials
Batch Size
Training
Behavior
Hygiene
Procedures
Space
Pressure Dif.
HVAC
Utilities
Surfaces/Materials
Temp./Hum.
Microbiological Contamination Risk
Maintenance
Assembly
Surfaces/Materials
Utilities
Operation
Equipment
Disinfectants
Periodicity
Application
Disinfection Cleaning
Schedule
Sampling Procedure
Spots
Analysis
Monitoring

WHO 961, 2011


GMP MANUFACTURING ENVIRONMENT
Product Protection
Personnel Protection
Environment Protection
Contamnination (Product & Staff
Prevent Contact with dust
Avoid dust discharge
Protect from product cross-contamination
Prevent contact with fumes
Avoid fume discharge
Correct temperature & humidity
Acceptable comfort conditions
Avoid effluent discharge
System Validation

WHO 961, 2011

World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 961, 2011 Annex 6 WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products

Table 1

Maximum permitted airborne particle concentrat

	Maximum permitted number of particles per m³ greater than or equal to the tabulated size			
	At rest[a]		In operation[b]	
Grade	**0.5 µm**	**5.0 µm**	**0.5 µm**	**5.0 µm**
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

[a] The "at rest" state is the condition where the installation is complete with equipment installed and operating in a manner agreed upon by the customer and supplier, but with no personnel present.

[b] The "in operation" state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode and the specified number of personnel is present. The areas and their associated environmental control systems should be designed to achieve both the "at rest" and "in operation" states.

WHO 961, 2011

World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 961, 2011 Annex 6 WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products

Table 3
Recommended limits for microbial contamination[a]

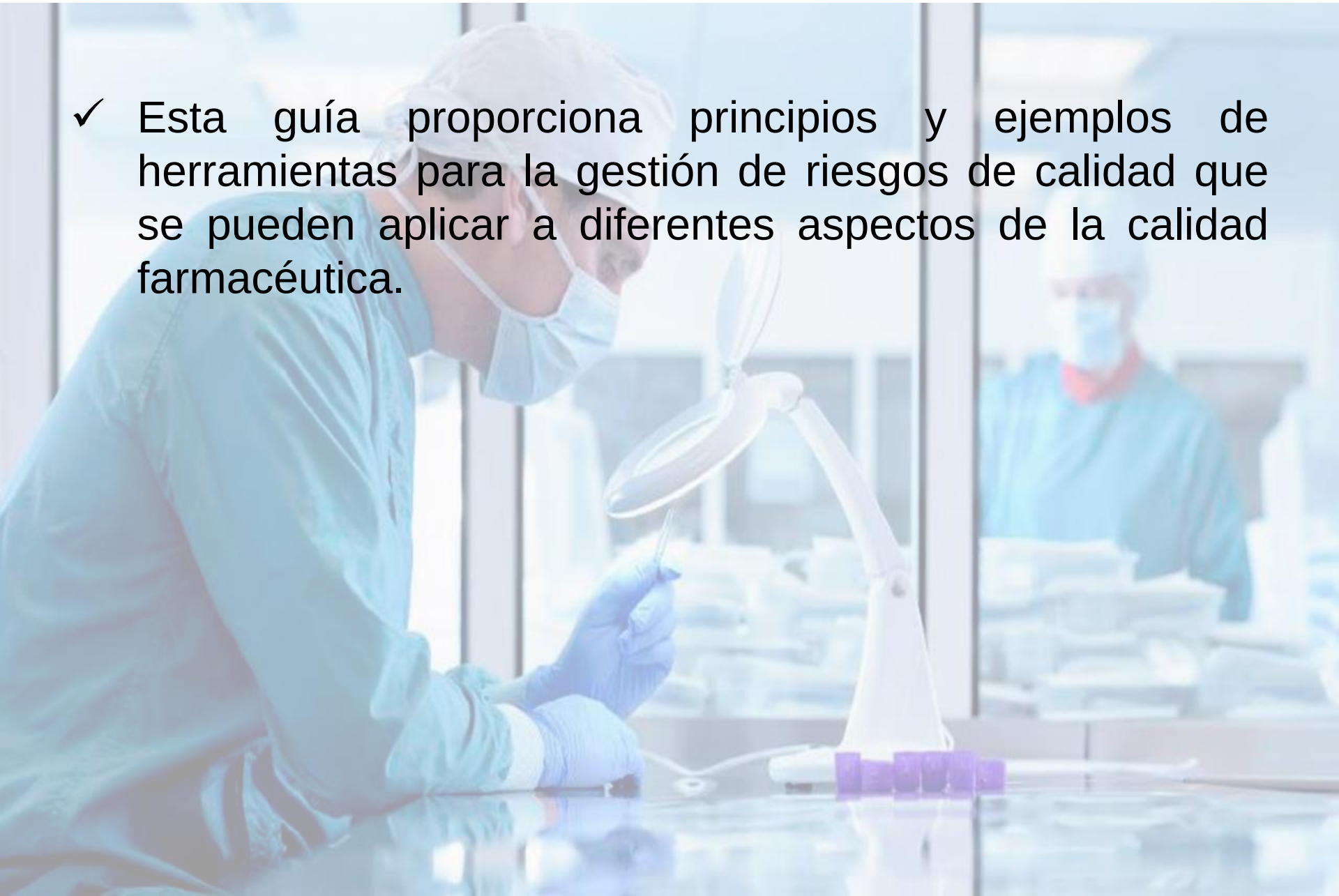
Grade	Air sample (CFU/m3)	Settle plates (diameter 90 mm) (CFU/4 hours)[b]	Contact plates (diameter 55 mm) (CFU/plate)	Glove print (5 fingers) (CFU/glove)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

CFU, colony-forming units.
[a] These are average values.
[b] Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

4.6.4 En operación, la clasificación puede demostrarse durante las operaciones normales, las operaciones simuladas o durante los rellenos de medios como la simulación del peor de los casos. Se requiere para esto la norma ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación de limpieza asignada

ICH Q 9: Gestión del Riesgo

ICH Q9: Gestión del Riesgo



- ✓ Esta guía proporciona principios y ejemplos de herramientas para la gestión de riesgos de calidad que se pueden aplicar a diferentes aspectos de la calidad farmacéutica.

ICH Q9: Gestión del Riesgo

Estos aspectos incluyen:

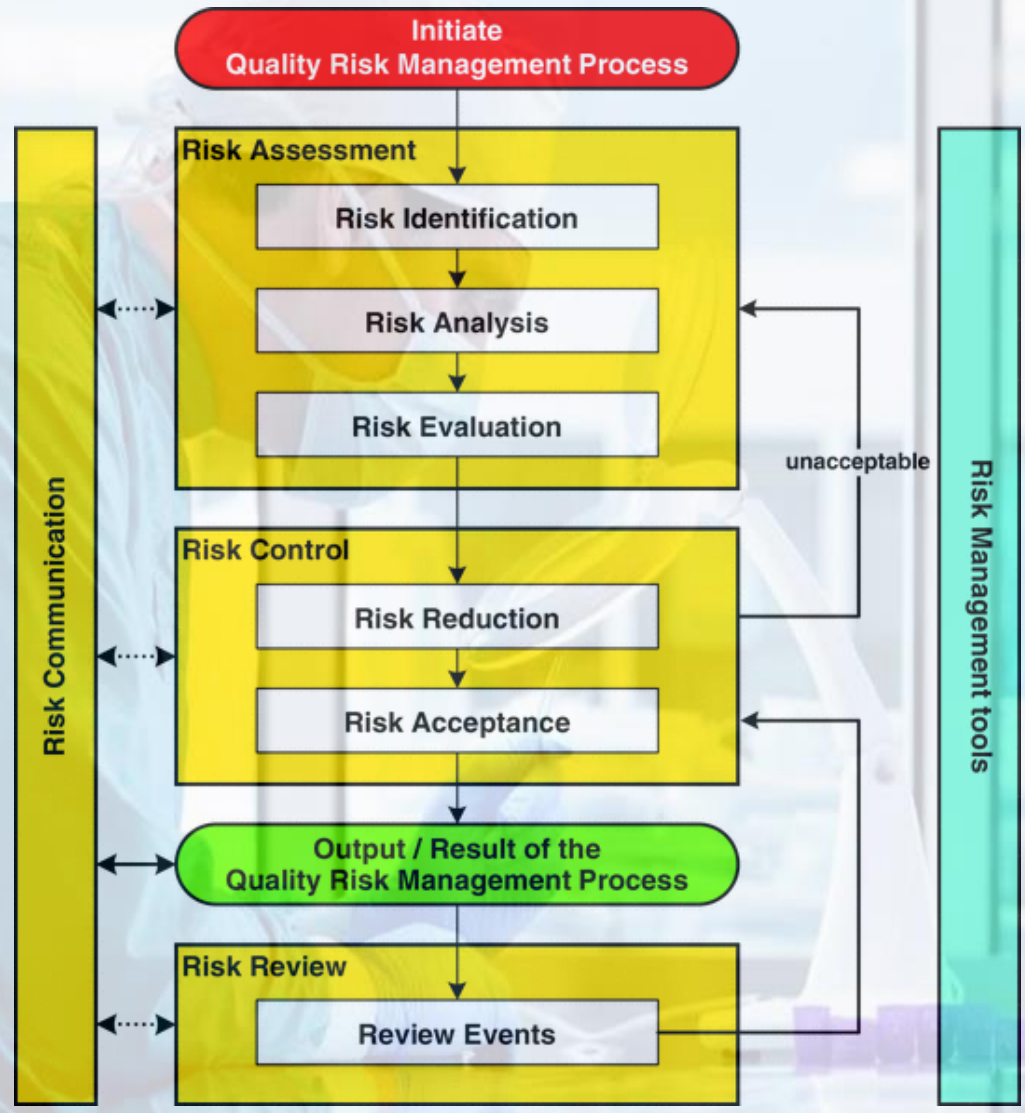
- ✓ el desarrollo,
- ✓ la fabricación,
- ✓ la distribución; y
- ✓ los procesos de inspección y presentación
- ✓ revisión a lo largo del ciclo de vida de sustancias farmacológicas:
  - medicamentos (medicinales),
  - productos biológicos y biotecnológicos (incluido el uso de materias primas, solventes, excipientes, materiales de empaque y etiquetado)
  - medicamentos (medicinales),
  - productos biológicos y biotecnológicos

ICH Q9: Gestión del Riesgo

Estos aspectos incluyen:

- ✓ el desarrollo,
- ✓ la fabricación,
- ✓ la distribución; y
- ✓ los procesos de inspección y presentación
- ✓ revisión a lo largo del ciclo de vida de sustancias farmacológicas:
  - medicamentos (medicinales),
  - productos biológicos y biotecnológicos (incluido el uso de materias primas, solventes, excipientes, materiales de empaque y etiquetado)
  - medicamentos (medicinales),
  - productos biológicos y biotecnológicos

ICH Q9: Gestión del Riesgo



CHILE

Dirección: Monseñor Sotero Sanz 100, Piso 9 - Of. 902 - Santiago de Chile

Teléfono: +56 2 2811 8824

Email: clientes@cercal.cl

COLOMBIA

Dirección: Av. El Dorado #68c – 61 Oficina 912 Bogotá, Colombia

Teléfono: +57-1 4273207

Email: clientes@cercal.cl

PERÚ

Dirección: Juan de Aliaga 360, Magdalena del Mar, Lima, Perú

Teléfono: +51 730 6762

Email: clientes@cercal.cl

SELLO DE RELACIONES LABORALES DE EXCELENCIA ★ FUNDACIÓN CARLOS VIAL ESPANTOSO ★

SELLO DE RELACIONES LABORALES DE EXCELENCIA

PREMIO PYME
CARLOS VIAL ESPANTOSO
2019

Trabaja con Nosotros

CERCAL GROUP