

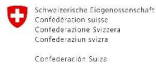


PROGRAMA DE CALIDAD PARA LA CADENA DE QUÍMICOS

UN PROGRAMA DE:



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA EL DESARROLLO INDUSTRIAL



Confederación Suiza

Departamento Federal de Economía, Formación e Investigación DFEI
Secretaría de Estado para Asuntos Económicos SECO



El progreso es de todos

Mincomercio



Informes OMS

32 al 53

1992-2020

CLEANING VALIDATION • REFORMULATING PPA-FREE PRODUCTS • PERFORMANCE-BASED

Informe 37 Año 2003

1. Anexo 3 BPM radio farmacéuticos
2. Anexo 4 BPM.
3. Anexo 7. Aplicación de HACCP a medicamentos.
4. Anexo 9. Buenas Prácticas de Almacenamiento.



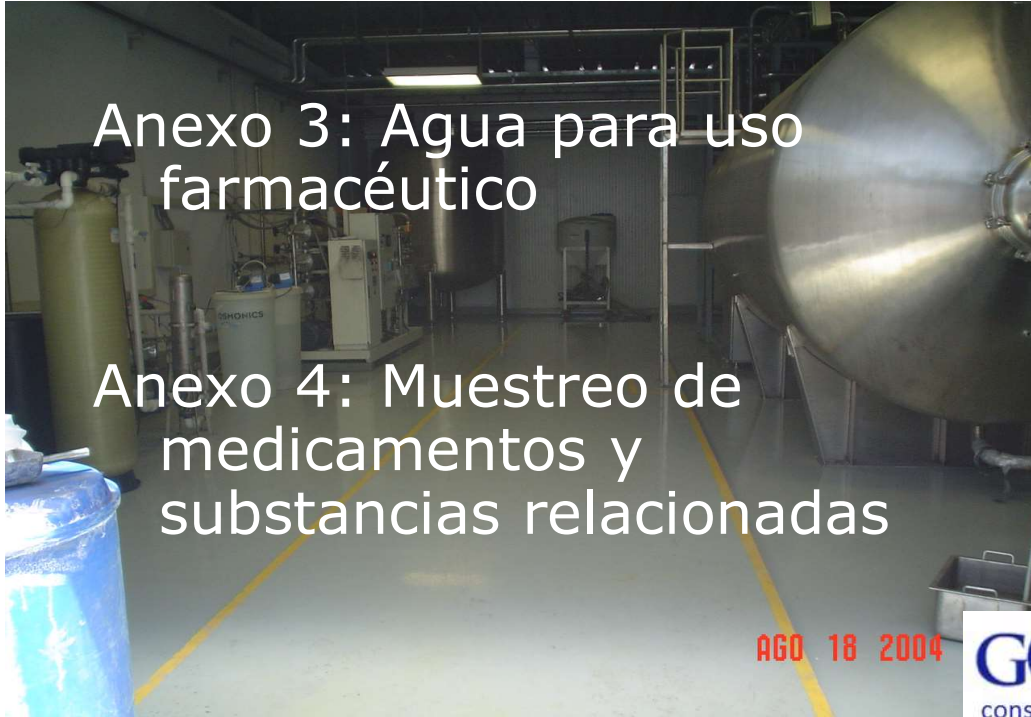
Informe 38 Año 2004

1. Anexo 2 Buenas Prácticas de distribución y comercialización de:

Principios activos
Excipientes



Informe 39 Año 2005

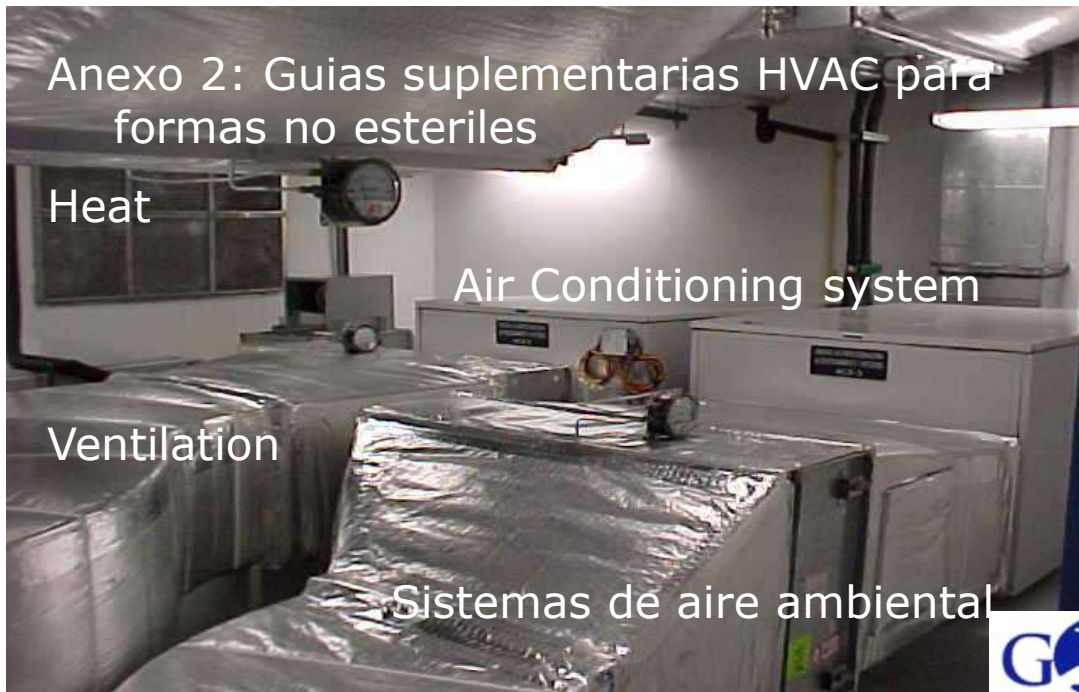


Anexo 3: Agua para uso
farmacéutico

Anexo 4: Muestreo de
medicamentos y
sustancias relacionadas

AGO 18 2004

Informe 40 Año 2006



Informe 40 Año 2006

Anexo 3: Guías suplementarias en BPM
para productos naturales

Anexo 4: Guías suplementarias
para validación

Anexo 5: Buenas
prácticas de
distribución

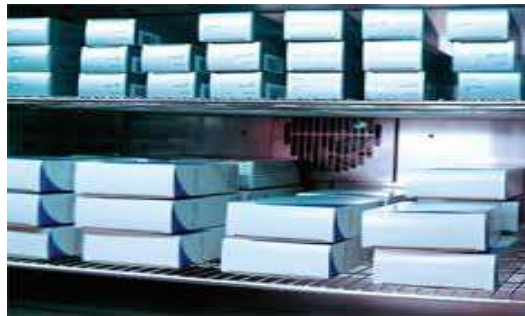


Informe 41 Año 2007

- ❖ Anexo 5. Precalificación de laboratorios de control de calidad
- ❖ Anexo 3. Guías para elaboración y manejo de estándares de referencia

Informe 43 Año 2009

- ❖ Anexo 2. Pruebas de estabilidad para principios activos y productos terminados



ALL IMAGES COURTESY OF BINDER INC.

Informe 44 Año 2010

- ❖ Anexo 1. BPL
- ❖ Anexo 2. BPM para principios activos
- ❖ Anexo 3. BPM para sustancias especiales
- ❖ Anexo 4. BPM para productos estériles
- ❖ Anexo 5. Buenas prácticas de distribución.

Informe 45 Año 2011

- ❖ Anexo 2. BPM para laboratorios farmacéuticos de microbiología
- ❖ Anexo 3. BPM para fabricación de medicamentos
- ❖ Anexo 5. BPM para sistemas de aire ambiental en productos no estériles



Informe 45 Año 2011

- ❖ Anexo 6. BPM para productos estériles
- ❖ Anexo 7. Guías para transferencia de tecnología
- ❖ Anexo 8. BPE Atención farmacéutica
- ❖ Anexo 9. Modelo cadena de frío
- ❖ Anexo 14. Guías para elaboración del archivo maestro del lugar

Informe 46 Año 2012

❖ Anexo 2. Agua para uso farmacéutico



Informe 47 Año 2013

- ❖ Anexo 2. Guías para administración del riesgo



Informe 48 Año 2014

- ❖ Anexo 2. BPM para fabricación de medicamentos



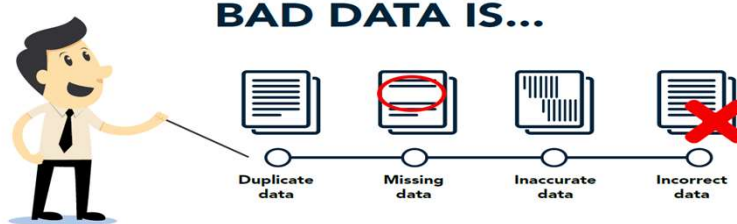
Informe 49 Año 2015

- ❖ Anexo 3. Validación de procesos no estériles.
- ❖ Anexo 4. Guías para determinación de tiempo de almacenamiento de graneles
- ❖ Anexo 5. Almacenamiento y transporte de medicamentos sensibles a tiempo y temperatura



Informe 50 Año 2016

- ❖ Anexo 3. BPM para productos biológicos.
- ❖ Anexo 4. Guías para elaborar un reporte de auditoría
- ❖ Anexo 5. Buenas prácticas para manejo de información (Integridad de registros y datos)



Informe 51 Año 2017

- ❖ Anexo 1. Guías para selección de marcadores de origen herbal para control de calidad de productos fitoterapéuticos.
- ❖ Anexo 3. Precalificación en BPL para laboratorios de control de calidad aspirantes a trabajar con la ONU (efectuada por la OMS)



Informe 52 Año 2018

- ❖ Anexo 1. Buenas Prácticas para procesamiento de material vegetal para medicamentos fitoterapéuticos
- ❖ Anexo 2. Buenas Prácticas de manufactura para medicamentos fitoterapéuticos



Informe 52 Año 2018

- ❖ Anexo 8. Sistemas de aire ambiental para productos no estériles
- ❖ Anexo 10. Estabilidad para API y Producto terminado



Informe 53 Año 2019

- ❖ Anexo 2. Sistemas de aire ambiental para productos no estériles. Parte 2
- ❖ Anexo 3. Validación





Gracias

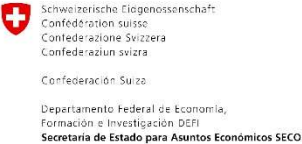


www.gqspcolombia.org



PROGRAMA DE CALIDAD PARA LA CADENA DE QUÍMICOS

UN PROGRAMA DE:



BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Informe 37 OMS - Anexo 4

Año 2003

Informe 45 OMS - Anexo 3

Año 2011

CLEANING VALIDATION • REFORMULATING PPA-FREE PRODUCTS • PERFORMANCE-BASED TRAINING

Que cambió con respecto al Informe 32?

CLEANING VALIDATION • REFORMULATING PPA-FREE PRODUCTS • PERFORMANCE-BAS

GERENCIA DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: FILOSOFÍA Y ELEMENTOS ESENCIALES

1. Garantía de Calidad.
2. BPM
3. Saneamiento e higiene.
4. **Calificación y validación.**
5. Quejas.
6. Retiro de productos
7. **Producción y análisis por contrato**
8. Auto inspección y auditorias de calidad
9. **Personal**
10. **Entrenamiento.**
11. **Higiene personal**
12. Instalaciones.
13. Equipo.
14. Materiales
15. Documentación.
16. BP producción
17. BP control de calidad

1. Aseguramiento de Calidad

QRM (Quality Risk Management)

Proceso sistemático para evaluar, controlar y comunicar los riesgos de calidad de un medicamento

APR (Annual product Review)

Lotes con resultados fuera de especificación, desviaciones, Tendencias

Revisión Anual de Producto

| Objetivos | FDA | EMA | ICH Q7A |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Especificaciones de producto | Requerido | Requerido | No especificado |
| Especificaciones de materia prima | No especificado | Requerido | No especificado |
| Procedimientos de manufactura | Requerido | No especificado | No especificado |
| Procedimientos de control en proceso | Requerido | No especificado | No especificado |
| Consistencia del proceso | No especificado | Requerido | Requerido |

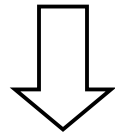
Revisión Anual de Producto



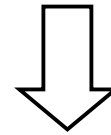
| Objetivos | FDA | EMA | ICH Q7A |
|--|---------------------------|-----------|-----------------|
| Revalidación de proceso de fabricación | No especificado | Requerido | Requerido |
| Evaluar tendencias | Esperado, no especificado | Requerido | No especificado |
| Identificar mejora en producto o proceso | No especificado | Requerido | No especificado |
| Identificar acciones correctivas | Esperado, no especificado | Requerido | Requerido |

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

ORDEN Y LIMPIEZA



EVITA



CONFUSION

CONTAMINACIÓN

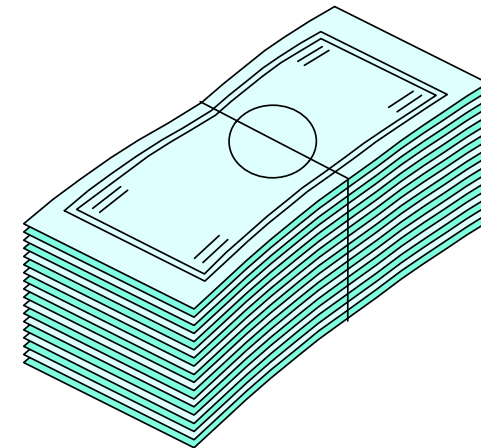
CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

- PURO
- POTENTE
- IDENTICO
- EFICIENTE
- SEGURO
- ESTABLE

4. CALIFICACION Y VALIDACION



7. PRODUCCION Y ANALISIS POR CONTRATO





❁ Contrato de producción y control correctamente definido, acordado para evitar malentendidos.

- ❁ Acorde a la información del registro sanitario
- ❁ Posibilidad de auditar.
- ❁ En análisis por contrato libera la persona autorizada



EL CONTRATANTE

- Evalúa para seguimiento de BPM
- Suministra toda la información necesaria
- Se asegura que todo lo elaborado por el contratista cumple con especificaciones



EL CONTRATISTA

- Debe cumplir con BPM
- Poseer autorización para fabricar
- No debe subcontratar sin autorización del contratante
- Evitar cualquier actividad que afecte la calidad del producto fabricado

EL CONTRATO



- ✿ Por escrito
- ✿ Debe indicar como la persona autorizada se asegura de liberar los lotes
- ✿ Revisado por personal técnico
- ✿ Indica quien compra, aprueba y libera materiales, control en proceso, muestreo y análisis
- ✿ Manejo de registros
- ✿ Materiales rechazados

9. PERSONAL



Elemento principal para el cumplimiento de BPM

Suficiente y calificado

Responsabilidades definidas por escrito

Cargas altas de trabajo no deben afectar la
calidad

Organigrama

Capacitación continuada en sus funciones y en
BPM

Motivación para tener estándar de calidad alto

Definir área de circulación restringida

Personal clave:

- Jefe de control, Jefe de producción. Funciones de c/u?

- Pueden delegar funciones pero no responsabilidades

Tiempo completo

Diferentes personas con cargos totalmente independientes

Educación y experiencia práctica

Criterio profesional para tomar decisiones basados en principios científicos



Personal clave:

Persona autorizada

Tiempo completo

Libera el producto

Responsable que el producto cumpla especificaciones

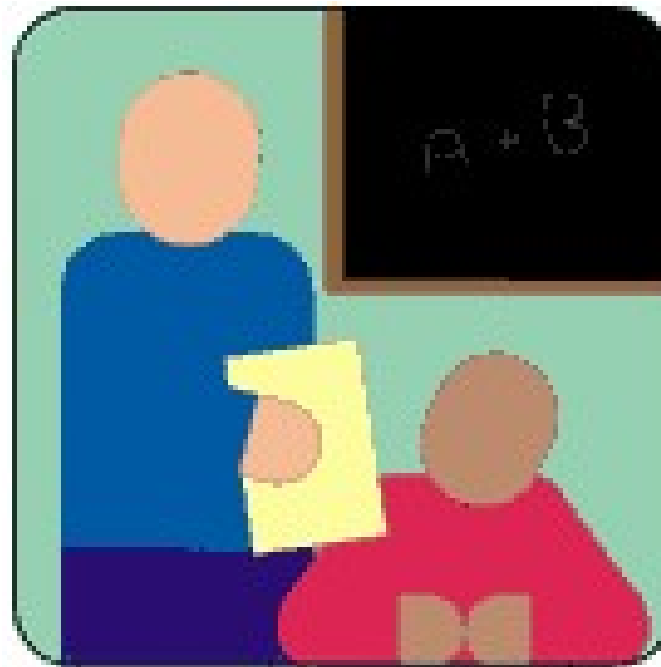
Implementa el sistema de calidad

Participa en el desarrollo del manual de calidad

Participa en programas de validación y auditorias



10. CAPACITACION



De acuerdo a un programa escrito y aprobado
(incluye personal de mantenimiento y limpieza)

Personal nuevo, entrenamiento intensivo en su labor, adicional a
BPM

Evaluación

Registro



Capacitación especial para productos peligrosos

Personal no capacitado debe tener acceso restringido

Contratistas y consultores deben suministrar registros de su
educación

CALIFICACION



11. HIGIENE PERSONAL

Exámenes visuales antes y durante el empleo.

Alto nivel de higiene personal

Lavado de manos al ingreso

Enfermedades

Evitar contacto directo con productos

Uniforme adecuado

No fumar, comer, beber, mascar chicle.

No almacenar plantas, alimentos, bebidas ni
medicinas

Quiénes debe seguir estas normas ?

12. INSTALACIONES

Los siguientes productos deben fabricarse en áreas separadas:

- Altamente sensibilizantes (ej Penicilinas)
- Biológicos (microorganismos vivos)
- Antibióticos
- Hormonas
- Citotóxicos
- Productos no farmacéuticos
- Campañas en casos excepcionales

Gracias



www.gqspcolombia.org



PROGRAMA DE CALIDAD PARA LA CADENA DE QUÍMICOS

UN PROGRAMA DE:



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS
PARA EL DESARROLLO INDUSTRIAL



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Confederación Suiza

Departamento Federal de Economía,
Formación e Investigación DCFI
Secretaría de Estado para Asuntos Económicos SECO



El progreso
es de todos

Mincomercio



Manejo De Riesgo Aplicado A Procesos Farmacéuticos



MANEJO DE RIESGO

HISTORIA

- Herramientas de análisis de riesgo tienen mas de 30 años.
- FMEA Enfocado a seguridad industrial y otros
- Agosto 2002 FDA divulga alternativa siglo 21 (Integración de manejo de riesgo en sistemas de calidad)
- Riesgo enfocado a farmacovigilancia
- 2003 Informe 37 OMS Anexo 7 HACCP a procesos
- Nov 2005 ICH Q9 Manejo de Riesgos aplicado a sistemas de calidad

MANEJO DE RIESGO

DEFINICIONES ICH:

Riesgo: Combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad de este daño.

Valoración de riesgo: Identificación de las posibles fallas en un proceso, análisis y cuantificación de los riesgos asociados a que las fallas sucedan.

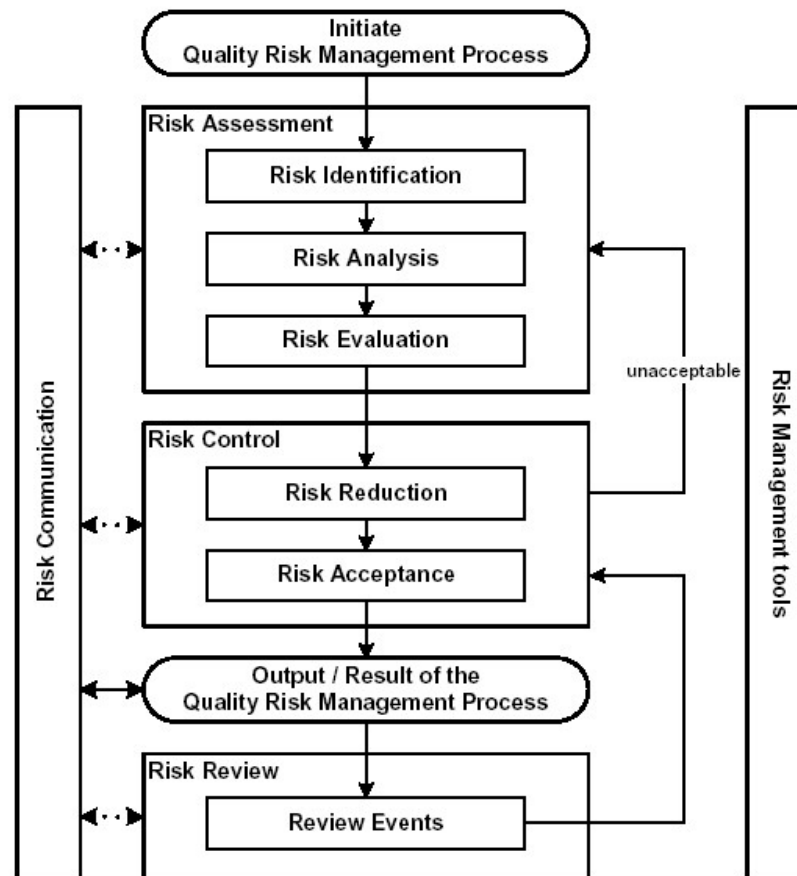
Evaluación de riesgo: Compara el riesgo identificado y analizado contra un criterio definido.

MANEJO DE RIESGO

Es un proceso sistemático que me da las bases para tomar decisiones que indiquen los controles a implementar en un proceso nuevo, o con la revisión de los controles en un proceso ya existente, así como la frecuencia y rigurosidad de estos.

MANEJO DE RIESGO

Proceso de Manejo de riesgo ICH Q9



MANEJO DE RIESGO

Y donde aplica?

- ❖ Sistema de calidad
- ❖ Asuntos regulatorios
- ❖ Desarrollo
- ❖ Instalaciones equipos y servicios
- ❖ Manejo de materiales
- ❖ Producción
- ❖ Control de calidad y estabilidad
- ❖ Acondicionamiento

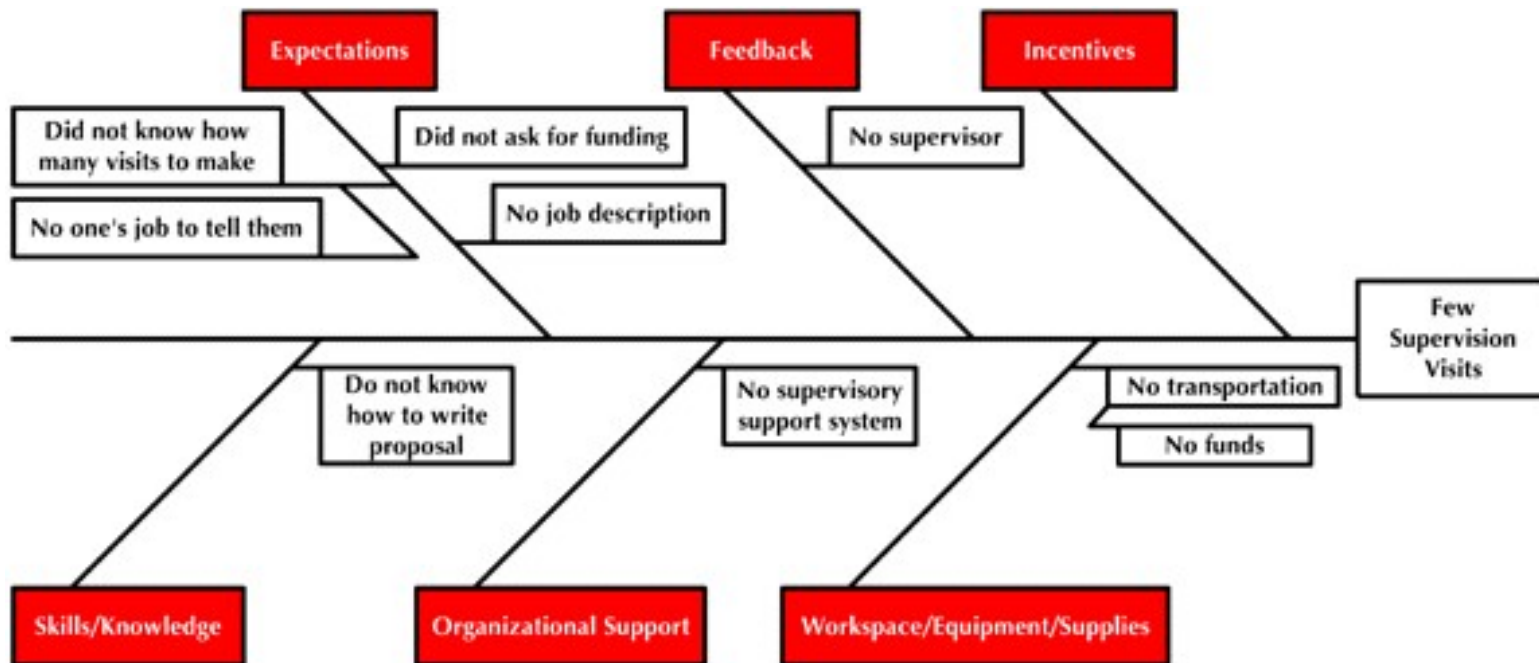


MANEJO DE RIESGO

HERRAMIENTAS DE ANALISIS:

- Métodos básicos (Diagramas de flujo por ej.)
- Causas y efectos
- Análisis por diagrama de Arbol (FTA)
- HACCP
- FMEA

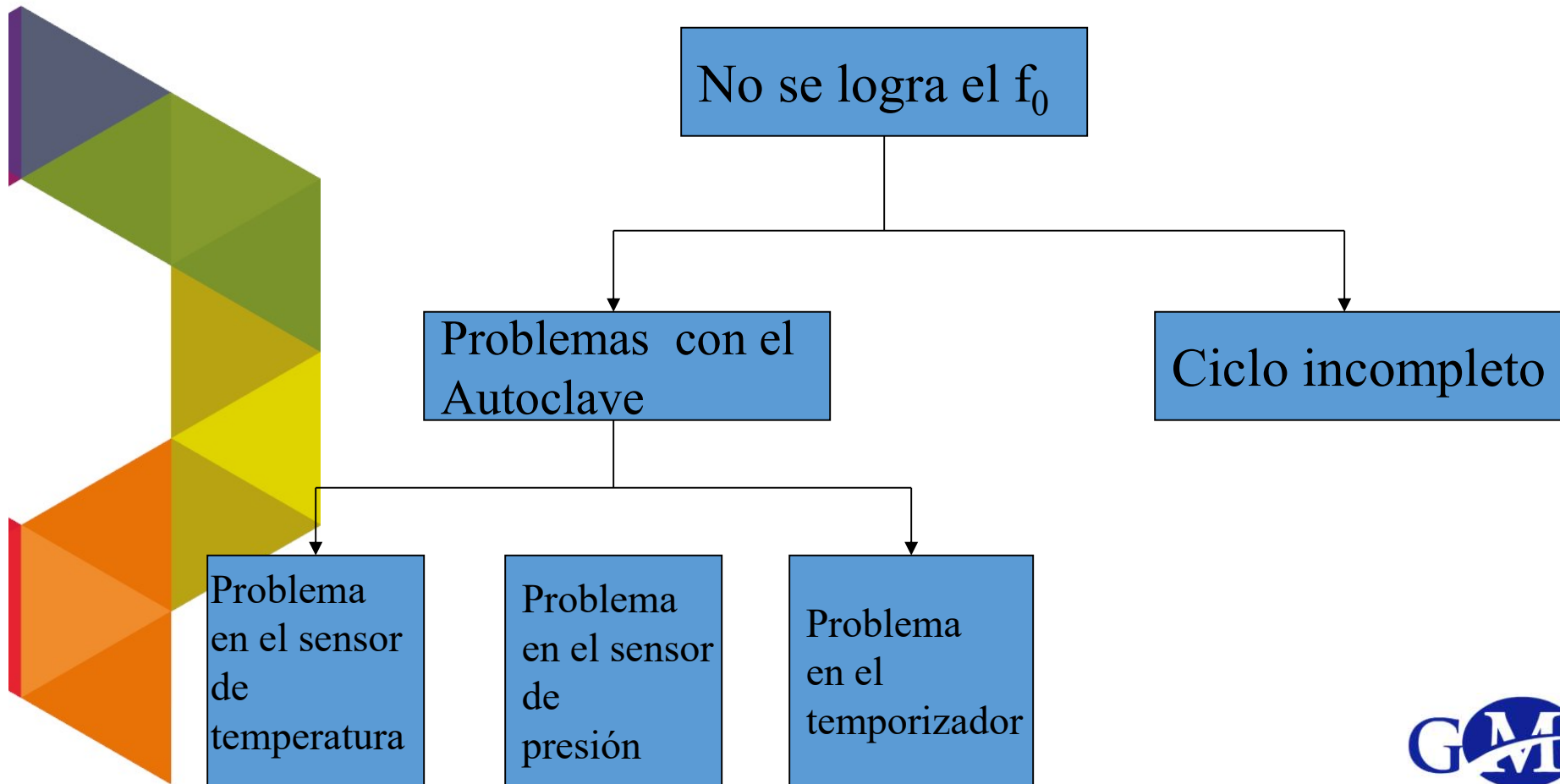
Causas y efectos



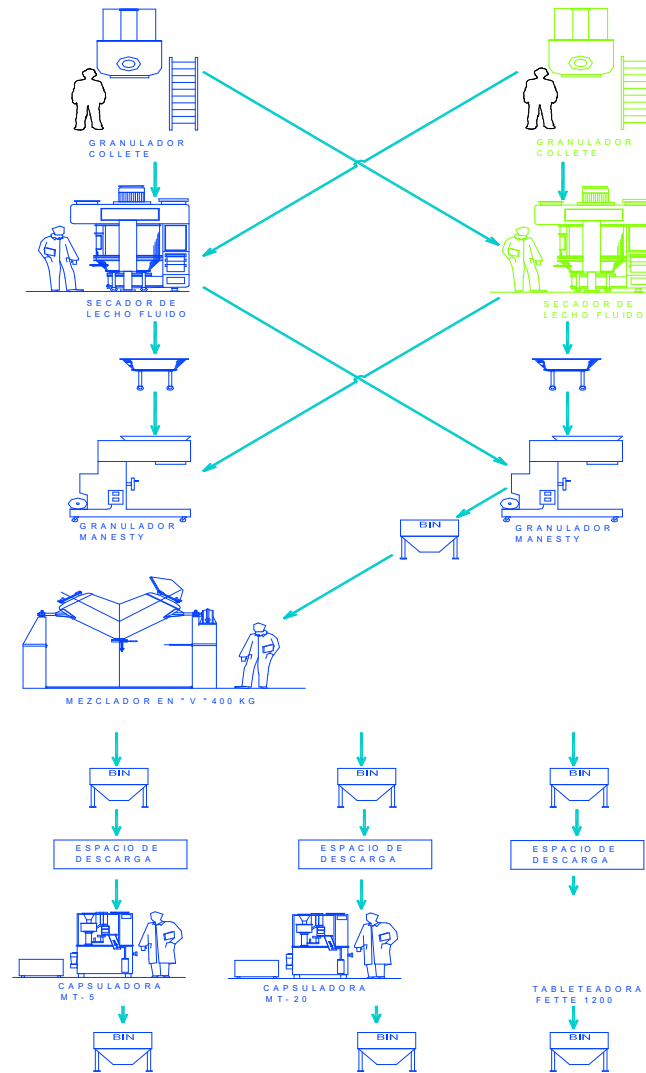
Source: Adapted from Performance Improvement Consultative Group, 2001(124)

Population Reports

Diagrama de Arbol



HACCP



MANEJO DE RIESGO

FAILURE MODE AND EFFECT ANALYSIS

FMEA:

1. Selección equipo de trabajo
2. Revisión del proceso
3. Lluvia de ideas
4. Definición de niveles de severidad, ocurrencia y detección. RPN.
5. Evaluación de información.
6. Aplicación del formato FMEA.
7. Acciones correctivas

MANEJO DE RIESGO

SELECCIÓN DEL EQUIPO DE TRABAJO

Personas que conozcan el proceso desde

diferentes enfoques

Conocer muy bien los sistemas y sus controles

- Producción
- Ingeniería
- Control
- Aseguramiento

MANEJO DE RIESGO

REVISIÓN DEL PROCESO:

El equipo de trabajo debe repasar

- Diagramas de flujo detallado
- Procedimientos
- Registros de lote
- Equipos de proceso

MANEJO DE RIESGO

LLUVIA DE IDEAS:

- Describir todas las posibles formas de fallo del proceso
- Traer lista de ideas a esta reunión
- Agrupar ideas (proceso, personal, documentación, materiales, sac, etc)
- Documentar las reuniones

DEFINICION DE NIVELES **MANEJO DE RIESGO**

Severidad: Valoración de la seriedad de una falla, si el producto se llegara a utilizar.

Falla grave = 5 Falla leve = 1

Ocurrencia: Es la probabilidad de que se presente una falla

Frecuencia alta = 5 Frecuencia baja = 1

MANEJO DE RIESGO

DEFINICION DE NIVELES

Detección: Es el grado de control para identificación de una falla

No hay control = 5 Control 100% = 1

MANEJO DE RIESGO

DETECCION DE FALLAS

Se debe revisar:

Quejas de clientes

Reportes de control en proceso

Fallas en validación

Resultados de control de calidad

MANEJO DE RIESGO

EVALUACION DE LA INFORMACION

- Recoger toda la información disponible sobre el proceso para detectar las fallas que se presenten

MANEJO DE RIESGO

INDICADOR DE PRIORIDAD DE RIESGO

Medida del riesgo total asociado a UNA falla

$RPN = \text{severidad} \times \text{ocurrencia} \times \text{detección}$

Por ejemplo, si es mayor de 50 se considera crítico y deben ejecutarse acciones correctivas

Aplicar pareto para identificar 20% de fallas más críticas

MANEJO DE RIESGO

APLICACIÓN DEL FORMATO FMEA

| — System — Sub System X Component: Generic Decision Model Year/Vehicle (s): 98.5 Core Team: M. Moore, M. Weber, L. Dawson | | | | | | | | | | | | Potential Failure Mode and Effects Analysis (Design FMEA) | | | | FMEA Number: Page 1 of 1 Prepared by: Lee Dawson FMEA Date (orig.): 11/14/97 (rev.): 12/22/97 | |
|---|--|---|-------------|-----------------------|---|-----------------------|---|-----------------------|----------------|--|---|---|----------------|-------------|-------------|--|--|
| Design Responsibility: ASG Renaissance Key Date: Engineering Rel. 2/3/98 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Item Function | Potential Failure Mode | Potential Effect(s) of Failure | S e v | C l a s s | Potential Cause(s) / Mechanism(s) / Failure | O c c u r | Current Design Controls | D e t e c | R. P. N. | Recommended Action(s) | Responsibility & Target Completion Date | Actions Taken | Action Results | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | S e v | O c c | D e t | R. P. N. | |
| Must provide an FMEA which determines design risk and addresses potential significant and critical characteristic selection. | FMEA not adequately performed; high risk remains | <ul style="list-style-type: none"> • Product liability • Customer dissatisfaction • Reduced performance of system or component | 10 | YC | Inadequate FMEA development • Cross functional team not assembled • Facilitation not used | 5 | <ul style="list-style-type: none"> • Design verification, planning and testing • Training | 2 | 100 | Call an FMEA facilitator to reduce time required and improve quality of the FMEA process | Design team leader or project manager; ASAP | FMEA performed under the supervision and leadership of an expert/certified FMEA facilitator | 10 | 2 | 2 | 40 | |

MANEJO DE RIESGO

ACCIONES CORRECTIVAS

- Determinar la acción a ejecutar.
- Registrar acciones propuestas
- Definir responsable y fecha de cumplimiento.
- Hacer seguimiento, comprobar ejecución.
- Redeterminar RPN

Gracias



www.gqspcolombia.org



GLOBAL QUALITY
AND STANDARDS PROGRAMME

PROGRAMA DE CALIDAD PARA LA CADENA DE QUÍMICOS

UN PROGRAMA DE:



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS
PARA EL DESARROLLO INDUSTRIAL



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Confederación Suiza

Departamento Federal de Economía,
Formación e Investigación DCFI
Secretaría de Estado para Asuntos Económicos SECO



El progreso
es de todos

Mincomercio



Validación de procesos 2020



Introducción



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2016



U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

2011



Organización
Mundial de la Salud

2015



ICH

harmonisation for better health

2009

Regulaciones BPM

- Validación farmacéutica:

Todos los productos se deben elaborar con un alto grado de aseguramiento de que tienen todos los atributos que deben poseer



Validación de proceso

Recolección y evaluación de datos desde la etapa del diseño hasta su producción comercial, que establece evidencia científica de que un proceso es capaz de generar productos de calidad en forma consistente.

Validación de proceso

3 Etapas:

1. Diseño del proceso: Desarrollo y escalonamiento
2. Calificación del proceso: Determinar reproducibilidad
3. Verificación continuada: Permanecer en estado de control

Etapa 1 Diseño del proceso

Es la definición del proceso de manufactura comercial que quedará en la formula maestra, este proceso generará un producto de calidad consistente.



Etapa 1 Diseño del proceso

- Desarrollo del proceso
- QbD. Calidad desde el diseño. ICH Q8(R2)

Es un enfoque sistemático para el desarrollo de medicamentos que comienza con objetivos predefinidos (QTPP y CQA) y enfatiza en el conocimiento del producto y el proceso (CPP y CQA) y en control de proceso basado en una perspectiva científica y en la gestión de riesgo.

Etapa 1 Diseño del proceso

QTPP. ICH Q8(R2)

Resumen prospectivo de las características de calidad de un producto, que idealmente lograrán asegurar la calidad deseada, teniendo en cuenta seguridad y eficacia.



QTTP Forma sólida genérica

| QTTP Características de calidad | Especificación | Justificación |
|------------------------------------|------------------------------------|--|
| Forma farmacéutica | Tableta | Es lo declarado en la tableta, mas aceptado en el mercado, |
| Ruta de administración | Oral | Requerimiento por equivalencia con el innovador |
| Estabilidad | 24 meses a T ambiente | Declaración en la etiqueta |
| Uniformidad de contenido | $L1 \leq 15$ $AV < L1$ | Debe cumplir farmacopea |
| Identidad | Positivo para el principio activo | Debe cumplir farmacopea |
| Potencia | 90%-110% de la cantidad etiquetada | Debe cumplir farmacopea |

Etapa 1 Diseño del proceso

- Determinación de CQAs

Atributos críticos de calidad basados en la severidad del perjuicio al paciente



CQAs

| Atributo de calidad | Especificación | Es critico | Justificación |
|--------------------------|------------------------------------|------------|--|
| Apariencia | Tableta capsular de color amarillo | No | La forma y el color no están directamente relacionadas con la seguridad y la eficacia, si no con que el paciente acepte el producto |
| Friabilidad | <1% | No | Es un prueba farmacopeica rutinaria como el límite es 1%, se asegura un impacto bajo en la seguridad y la eficacia. |
| Potencia | 90%-110% de la cantidad etiquetada | Si | Una variación representativa afecta la seguridad y la eficacia, las variables de proceso pueden afectar la potencia, así que esta debe evaluarse durante el desarrollo del producto |
| Uniformidad de contenido | $L1 \leq 15$ $AV < L1$ | Si | Su variación representativa afectan la seguridad y la eficacia, la formulación y las variables de proceso pueden afectar el perfil de disolución, así que se debe evaluar durante el desarrollo del producto |

Etapa 1 Diseño del proceso

- Atributos críticos para cada materia prima. CMAs

Una propiedad microbiológica, física o química que debe estar dentro de un rango adecuado para asegurar la calidad deseada del producto final.

- Distribución de tamaño de partícula
- Higroscopicidad
- Solubilidad

Etapa 1 Diseño del proceso

- Parámetros críticos de proceso.
CPPs

Un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un CQA, y por lo tanto debe ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso produce un producto con la calidad deseada

Determinación de CPPs y CMAs en mezcla

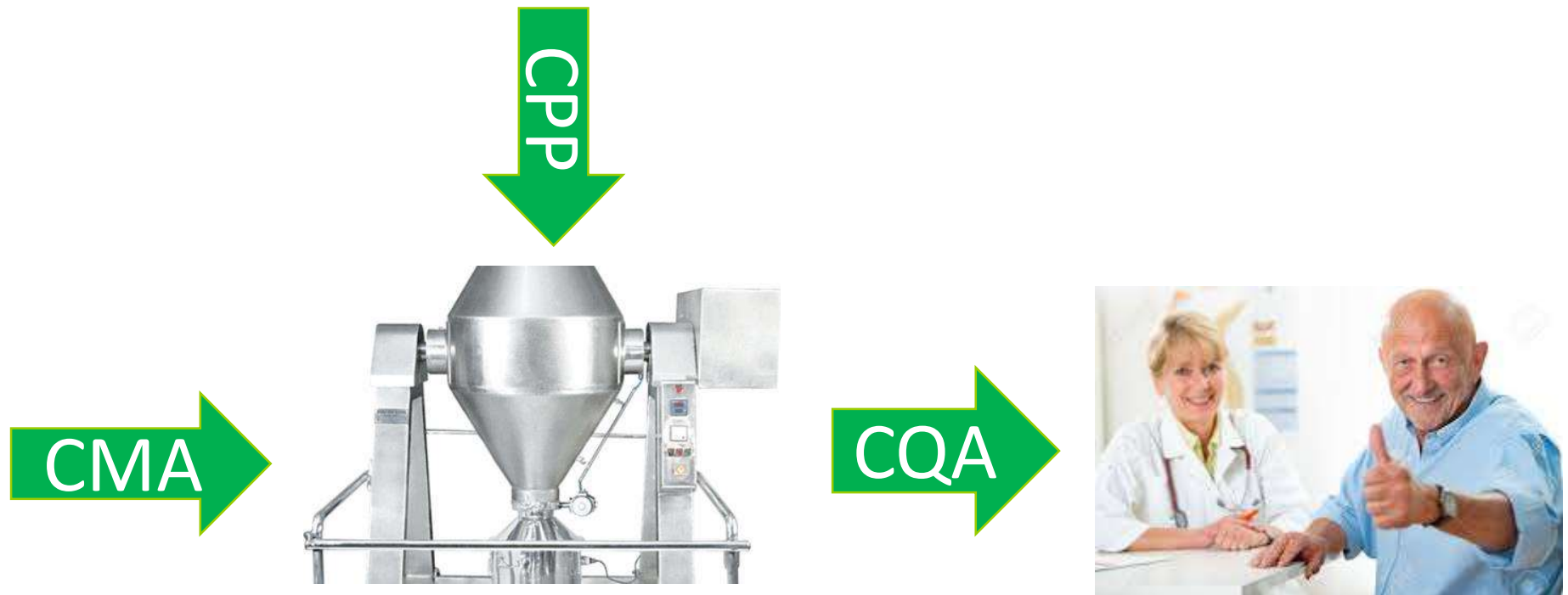
- Determinar PP y MA potencialmente críticos por análisis de riesgo
- Establecer rangos de trabajo para los atributos y parámetros
- Diseñar y ejecutar ensayos. Usar DOE si aplica.
- Analizar los resultados para determinar si el atributo o el parámetro es crítico
- Establecer la estrategia de control

Determinación de CPPs y CMAs en mezcla

| Atributos de materiales | Parámetros de proceso | Atributos de calidad |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tamaño de partícula • Distribución del tamaño de partícula • Finos • Forma de partícula • Densidad aparente • Propiedades Electroestáticas | <ul style="list-style-type: none"> • Tipo y geometría del mezclador • Nivel de carga • Orden de adición • Velocidad • Tiempo • Forma de descargue • Tipo de cinta de mezcla | <ul style="list-style-type: none"> • Uniformidad de mezcla • Potencia • Tamaño de partícula • Distribución de tamaño de partícula • Densidad aparente • Propiedades de flujo |

Etapa 1 Diseño del proceso

Relación entre CMA CPP y CQA



Formulación

Proceso

Producto

Etapa 2 Calificación del proceso (PQ)

Evaluación del diseño del proceso, para determinar si es capaz de generar manufactura comercial reproducible.

1. Diseño de instalaciones, calificación de equipos y servicios
2. Calificación de desempeño del proceso.

Debe cumplirse con BPM

1. Diseño de instalaciones, calificación de equipos y servicios

Antes de la calificación de
desempeño de proceso (PPQ).

Antes de comercializar el producto

Calificación: Actividades que
demuestran que los equipos y
servicios son adecuados para su
uso y que se desempeñan
correctamente

2. Calificación del desempeño del proceso (PPQ)

- Debe completarse exitosamente antes de comercializar el producto
- Mayor escrutinio, muestreo y pruebas que en la etapa 3
- Si se usa PAT el nivel de escrutinio no cambia en las etapas 2 y 3



Figure 1: Batch Manufacturing⁴


Liberar el producto

En la etapa 2 cuando se provee un alto grado de seguridad de que....?

A los 3 lotes a los 5 lotes?

Productos comerciales, comenzar en etapa 3

Etapa 3 Verificación continua del proceso

- 
- ❖ Consiste en asegurar continuamente que el proceso se encuentra bajo control.
 - ❖ Toma continua de datos para detección de variabilidad no deseada.
 - ❖ Corregir, anticipar y prevenir problemas

RESUMEN



Gracias



www.gqspcolombia.org

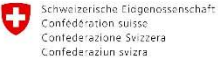


PROGRAMA DE CALIDAD PARA LA CADENA DE QUÍMICOS

UN PROGRAMA DE:



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA EL DESARROLLO INDUSTRIAL



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Confederación Suiza

Departamento Federal de Economía,
Formación e Investigación DCFI
Secretaría de Estado para Asuntos Económicos SECO



El progreso es de todos

Mincomercio



Colombia Productiva

PRODUCTIVIDAD · CALIDAD · VALOR AGREGADO

BPM PARA PRODUCTOS ESTERILES INFORME 45 OMS Anexo 6 AÑO 2011

Consideraciones Generales

- Manejo de áreas limpias
- Separación de áreas
 - Tipos de fabricación



Control de calidad Informe 45 OMS

- Validar prueba de esterilidad con el producto
- Muestreo para esterilización aséptica (Inicio, final, en interrupciones)
- Muestreo para esterilización terminal (Punto mas frío)
- Aseguramiento de esterilidad en los 2 tipos de fabricación (validación)
- Monitoreo de endotoxinas
- Validación de endotoxinas por producto
- Métodos rápidos validados

Control de calidad Resolución 1160 Anexo 4

1.2 Prueba de esterilidad y endotoxinas
validada por producto.

1.7 Prueba de llenado cada 6 meses

Saneamiento

Desinfectantes



- Monitoreo ambiental
- Rotación y recuento MB
- Validación de limpieza
- Esterilización en grado A y B
- Esporicidas
- Nebulizaciones

Fabricación de preparaciones estériles

- Clasificación por partículas no viables, utilizar ISO 14644
- Grado A
- Grado B
- Grado C y D
- Cambios de aire adecuados al tamaño del área, equipos y número de personas (no 20). Res 1160. Anexo 4 Num. 3.15, optativa a mínimo 20

Fabricación de preparaciones estériles

Grado A

- 0.36-0.45 m/s 15-30cm. Bajo el filtro terminal
- No menos de 0.36 m/s en el sitio de trabajo
- Pruebas visuales de direccionalidad



Pruebas para filtros HEPA

- Integridad ISO 14644-3
- Cada 6 meses máximo cada 12 meses
- Prueba de fugas: ISO 1822-4 obsoleta. ISO 29646:2018.

IEST RP-CC0.4.2 Máximo 3% del área del filtro

CLASIFICACION DE AREAS

| GRADO | Máximo número de partículas /m ³ mayores o iguales a: (volumen min. 1m ³) | | | |
|-----------|--|--------|--------------|-------------|
| | En descanso | | En operación | |
| | 0.5 um | 5.0 um | 0.5 um | 5.0um |
| A ISO 4.8 | 3520 | 20 | 3520 | 20 |
| B ISO 5 | 3520 | 29 | 352.000 | 2900 |
| C ISO 7 | 352.000 | 2900 | 3.520.000 | 29.000 |
| D ISO 8 | 3.520.000 | 29.000 | No definido | No definido |

Consideraciones en medición

Grado A

- Tomar al menos 1 m³ de aire por punto
- Cabezal de muestreo isocinético

Grados C y D

- Tiempo mínimo 1 min
- Tomar al menos 2 litros de aire por punto

Contadores con tubos de muestreo cortos

Consideraciones en medición

Conteo en operación puede hacerse:

- En proceso normal
- Simulando el proceso
- Durante la validación del llenado



Consideraciones en medición

- Monitoreo rutinario
- Puntos de muestreo según:
 - Análisis de riesgo formal
 - Resultados de la primera clasificación



Consideraciones en medición

- Monitoreo continuo incluyendo ensamble de equipos
- En simulación de operaciones
- Puede haber conteos mayores de partículas $> 5\mu\text{m}$ durante el llenado.

Res 1160 Anexo 4 Num. 3.37 Deben estar definidos los criterios para aceptar tamaños $> a 5 \mu\text{m}$

Consideraciones en medición

- Grado B mediciones menos frecuentes
- Alarmas en caso de que se superen los límites



Sistema de conteo

- Contadores independientes
- Red de puntos conectados a un solo contador (tener en cuenta diámetro de tubería y puntos muertos)
- Combinar las dos opciones
- Plan de muestreo y volumen puede ser menos intenso que el usado en la clasificación del área

Fabricación de preparaciones estériles

- Conteos en descanso y operacionales
- Conteo en descanso, espera (15-20min.) luego aumento en factor de 100



Ejemplo de operaciones según clasificación

| GRADO | ESTERILIZACIÓN TERMINAL |
|-------|--|
| A | Llenado en condiciones de alto riesgo |
| C | Preparación de soluciones en condiciones de alto riesgo, llenado |
| D | Preparación |

| GRADO | LLENADO ASEPTICO |
|-------|-------------------------------------|
| A | Preparación y llenado |
| C | Preparación de soluciones a filtrar |
| D | Manejo de elementos lavados |

Monitoreo microbiano



- Métodos:
(sedimentación
, impactación,
frotación de
superficies)

- Considerar resultados en liberación del lote
- Muestrear personal y superficies al terminar jornada
- Monitoreo adicional después de calificar

LIMITES RECOMENDADOS PARA CONTAMINACION MICROBIANA

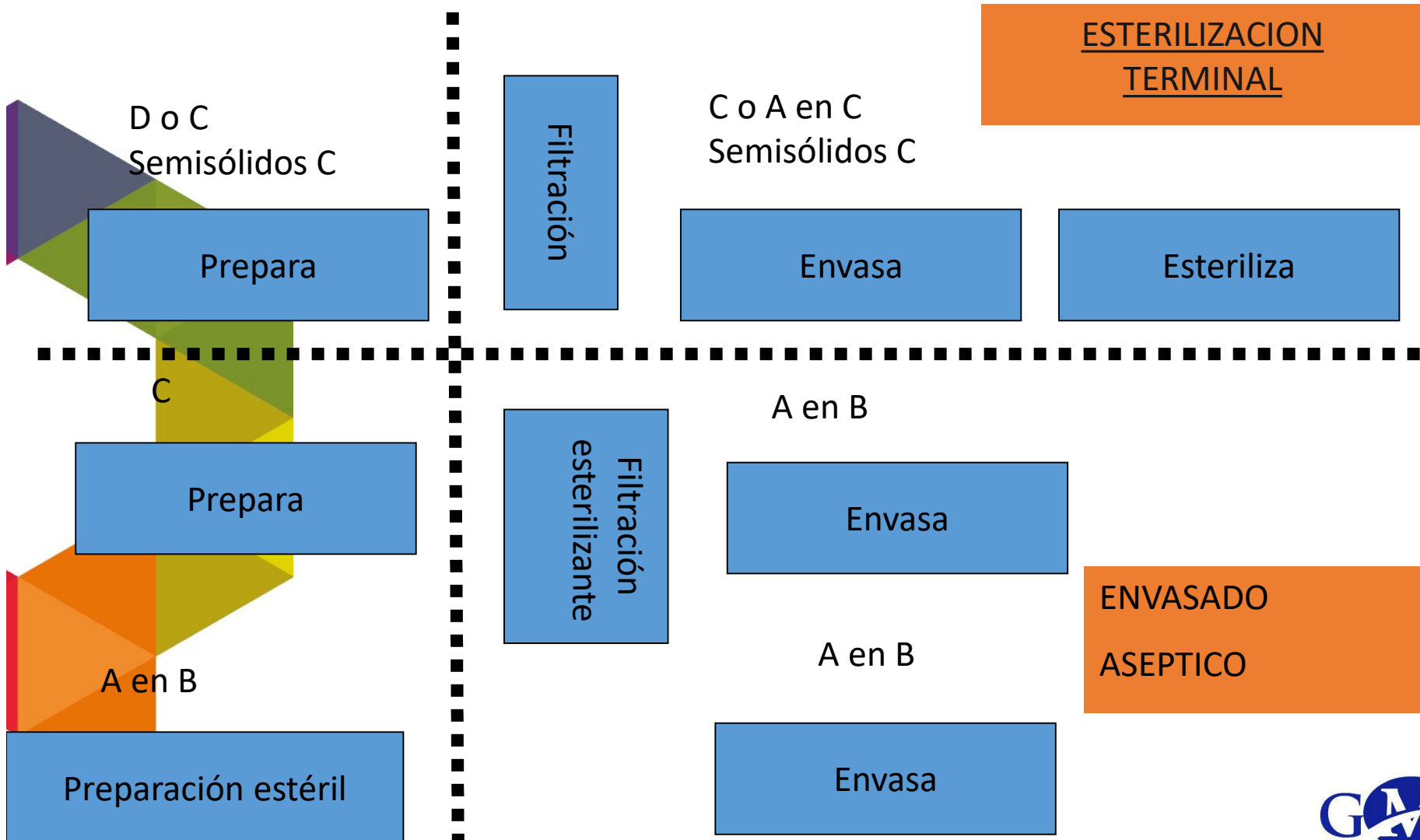
| GRADO | MUESTRA DE AIRE UFC/m³ | EXPOSICION PLACAS(90mm) UFC / 4 HORAS | PLACAS CONTACTO (55mm) UFC / PLACAS | HUELLAS GUANTES 5 DEDOS UFC / GUANTES |
|--------------|--|---|---|--|
| A | <1 | <1 | <1 | <1 |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

Monitoreo microbiano



- Establecer límites de alerta y acción
 - Considerar resultados en liberación del lote
-
- Muestrear personal y superficies al terminar jornada
 - Monitoreo adicional cuando se hacen actividades diferentes a manufactura

Condiciones "at rest"



Taller

- Diagramar tipos de procesos de estériles colocando clasificación de aire en cada operación



Procesamiento

- Minimizar contaminación
- MO muertos o extractos bacterianos, pueden procesarse. Validación de inactivación y de limpieza



Validación de llenado aséptico

- Medio de cultivo
- Según forma farmacéutica
- Selectividad
- Claridad
- Concentración
- Filtrabilidad



Validación de llenado aséptico

- Simular al máximo el proceso normal de manufactura
- Debe efectuarse por triplicado por línea de fabricación
- Debe ser representativo por turno y por cada cambio de turno
- Incluir a todos los operarios que participan normalmente en fabricación

Llenado aséptico

Interpretación de resultados:

- Menos de 5000 unidades no debe haber ninguna contaminada.
- Entre 5000 y 10.000, si se encuentra una unidad investigar y considerar revalidar, si se encuentra mas de una investigar y revalidar
- Mas de 10.000, si se encuentra una unidad investigar , si se encuentra mas de una investigar y revalidar

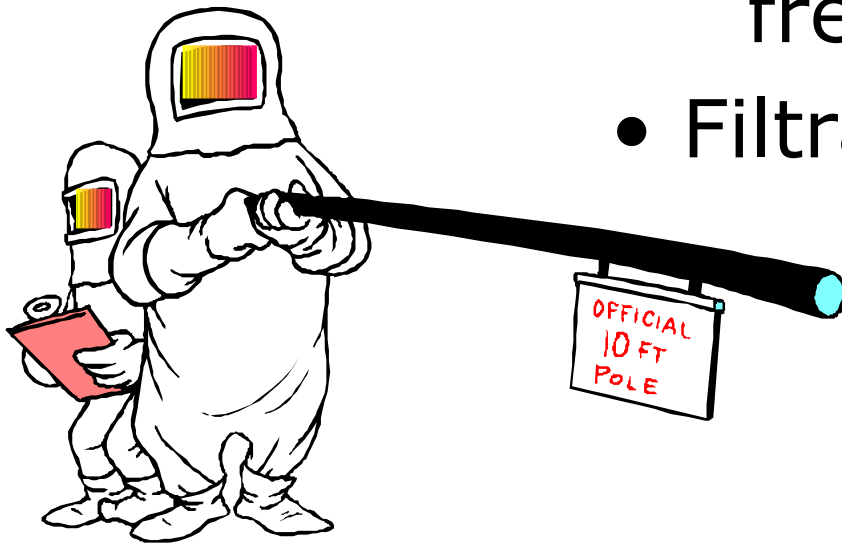
Res 1160. Anexo 4. Num 6.6: Efectuar a intervalos definidos o después de cualquier cambio significativo. Mínimo una corrida cada 6 meses si no ha habido cambios

Procesamiento

- Monitoreo sistema de agua
- En lo posible no debe haber personas en las zonas grado A
- No liberación de fibras
- Al finalizar el proceso no contaminar los equipos ni las áreas.
- Reducción de tiempos al mínimo.
- Definir tiempos máximos de proceso
- Todo el proceso en una sola tanda

Procesamiento

- Gases estériles o limpios
 - Monitoreo de biocarga antes de la esterilización lote a lote. En ET si se conoce F_0 de sobremuerte establecer frecuencia de monitoreo.
- Filtración antes del envase
 - Esterilizar todo lo que ingrese al área.



Procesamiento

- Filtros de venteo
 - Esterilización de utensilios
 - Use de doble y triple envoltura
- Validación de procedimientos nuevos.

Esterilización

- En lo posible debe ser terminal si no, justificar.
- Tipos de esterilización
- Biocarga de materias primas baja
- Si aplica las especificaciones deben indicar la biocarga máxima del producto
- Validación de las diferentes cargas al menos anualmente
- Demostrar que la esterilización es apta para el proceso y para el producto

EMA/CHMP/CVPM/QWP/850374/2015

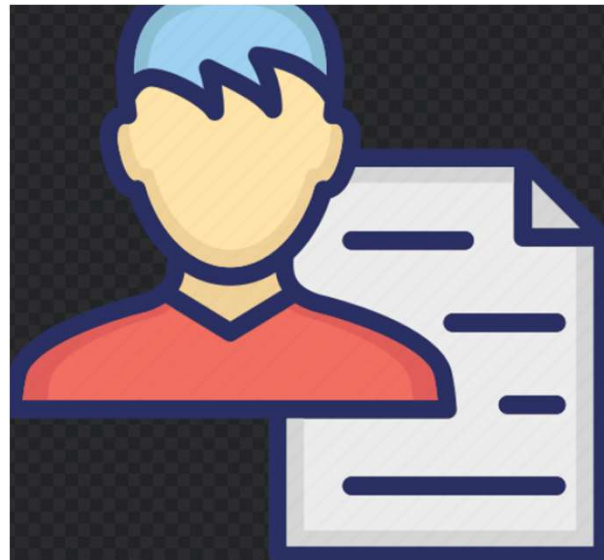
Esterilización

- Bioindicadores:
 - Es un método de monitoreo adicional
 - Hacer controles positivos



Esterilización

- Identificar elementos de transporte como esterilizado o no esterilizado, nombre de material y lote. Se puede emplear cinta para identificar pero no como un bioindicador de esterilidad
- Los registros de esterilización se deben analizar para poder liberar cada lote



Esterilización Terminal

- Registro de temperatura en el punto mas frio
- Evitar contaminación durante la fase de enfriamiento



Esterilización por calor húmedo

- Monitorear presión y temperatura
- Instrumentos de monitoreo diferentes a instrumentos de control
- Comparar rutinariamente la lectura del indicador de temperatura independiente con la de la carta de registro.

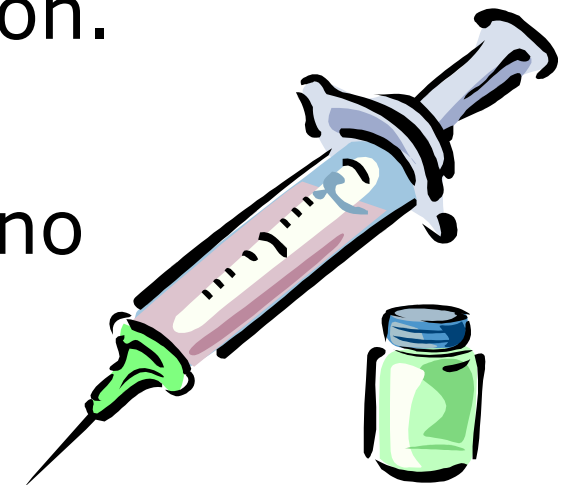
Res 1160. Anexo 4. Num.8.2 Instrumentos de medición deben ser precisos y exactos y cubrir rango de trabajo

Esterilización por calor húmedo

- Si se usan ciclos de vacío establecer prueba rutinaria de fugas.
- Si hay drenaje en la base del autoclave registrar la temperatura allí.

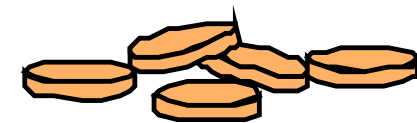
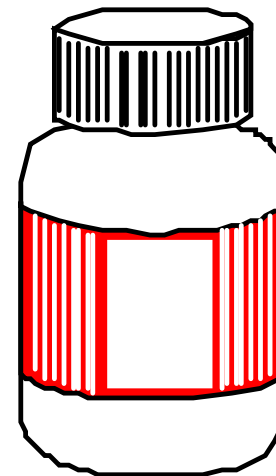
Esterilización por calor húmedo

- Envoltura debe permitir la remoción de aire, penetración del calor y prevenir recontaminación.
- Calidad del vapor
- Los aditivos presentes no deben convertirse en contaminantes.
- Pruebas de calidad al vapor regularmente



Esterilización por calor seco

- Para polvos secos y soluciones no acuosas
- Circulación de aire
- Presión positiva
- Aire HEPA
- Si se usa para depirogenización
Validación con endotoxinas

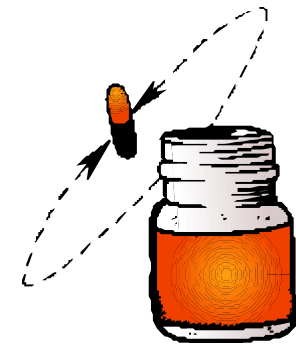


Esterilización por radiación

- Para esterilización de materiales y productos sensibles al calor
- Solo cuando se ha probado la ausencia de efectos adversos
- UV no aceptada como esterilización terminal
- Manejo de contratistas
- Medición de la radiación durante el proceso. Dosímetros.

Esterilización por radiación

- Cantidad de radiación que recibe el producto.
- Indicadores biológicos-adicionales.
- Validación tener en cuenta la variación en la densidad de la carga
- Diferenciación de materiales irradiados de no irradiados



Esterilización por gases

- Sólo cuando no hay otra alternativa
- ETO última opción. Vapor H_2O_2
- El gas no debe dañar el producto
- Residuos aceptables acordes con el material esterilizado
- Precaución con microorganismos envueltos en cristales o proteína seca
- Temperatura y humedad requerida para el proceso, alcanzar el equilibrio en un tiempo razonable

Esterilización por gases

- Monitorear el proceso con indicadores biológicos acordes
- Número de indicadores según la carga y el volumen
- Utilizar controles positivos durante la incubación
- Registros de tiempos, presiones, humedad relativa y concentración del gas durante el ciclo. Todo quedará en el registro del lote
- Validación del tiempo de ventilación y eliminación de residuos

Procesamiento aséptico y esterilización por filtración

- Las operaciones deben prevenir la contaminación microbiana
- Especial atención al medio ambiente, el personal, las superficies críticas, el sello de producto después de la esterilización.
- Procedimientos de transferencia
- Tiempos límite de envase
- Filtro esterilizante



Filtración esterilizante

- 0.22 micras o menos
- Aconsejable doble filtro esterilizante o filtro esterilizante antes de envase.
- Lo mas cercano al punto de llenado
- No fibras
- Prueba de integridad antes y después.
- Validación, tiempo de filtración y diferencial de presión deben registrarse lote a lote
- Pruebas de integridad para filtros de aire y de venteo después del uso

Filtración esterilizante

- En condiciones críticas los filtros deben probarse con mayor frecuencia
- Un filtro por día a menos que se valide lo contrario
- El filtro no debe ceder ni adsorber sustancias



Tecnologías de Aislamiento

- Disminuye riesgo de contaminación microbiana
- Materiales resistentes a fugas y punciones
- Sistemas de transferencia, punto de mas riesgo de contaminación



Tecnologías de Aislamiento

- No hay garantía de flujo unidireccional
- Entorno grado D
- Validación:
 - Calidad del aire interno y externo
 - Sanitización
 - Proceso de transferencia
 - Integridad
- Monitoreo prueba rutinaria de fugas en el equipo y en los guantes

Soplado/llenado/sellado. BFS



The BFS technology of bottelpack® aseptic systems enable PE and PP plastic containers and ampoules to be produced, filled and sealed in a single operation.

Soplado/llenado/sellado. BFS

- Operación continua en un solo equipo
- Gránulos termoplásticos forman envase
- Se llenan y se sellan

Productos asépticos

- Envase en grado A
- Entorno grado C

Productos por esterilización terminal

Entorno grado D.

Soplado/llenado/sellado. BFS

- Calificación y diseño del equipo
- Validación
- Reproducibilidad CIP/SIP
- Limpieza del entorno
- Entrenamiento del personal
- Intervenciones en la zona crítica
- Ensamblajes asépticos antes del llenado

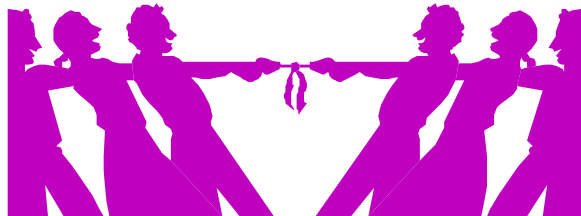
Personal

- El mínimo posible. Res 1160 Anexo 4 Num. 14.1 Definir número máximo de personas.
- Supervisión, inspección y control por fuera.
- Capacitación
 - Higiene
 - Microbiología básica
 - Desinfección
 - Esterilización



Personal

- Si antes trabajó en cultivo de tejidos u otros mo diferentes, descontaminación especial
- Estándares altos de higiene
- Reportar condiciones anormales
- Chequeos médicos
- Cambio y lavado según POE
- No joyas, relojes ni cosméticos





Personal

- Uniforme
 - Grado D
 - Grado C
 - Grado A/B
- Ropa de calle solo a esclusa grado D
 - Sanitización frecuente de guantes
- Cambiarlos al menos por cada sesión de trabajo

Personal

- Lavado de uniformes no debe agregar partículas ni contaminantes.
- Lavandería dedicada
- POE de manejo lavado y esterilización de uniformes



Resolución 1160. Anexo 4

14.8 . Definir responsable de toma de acciones para prevenir contaminación por personal

14.9 Exámenes médicos periódicos

14.15 Frecuencia de sanitización de guantes

14.16. Gafas sanitizadas o en su defecto esterilizadas

Instalaciones

- Diseño **debe** evitar ingreso de supervisores
- Superficies lisas, continuas y accesibles
- Sellar falsos techos
- Ductos y tuberías
- No sifones en áreas grado A o B
- En áreas C o D sifones BPM

Instalaciones

- Ideal entrar y salir por esclusas diferentes
- Esclusas en gradiente de clasificación
- Lavamanos solo en primera etapa de esclusa
- Abrir puertas hacia el lado de mas presión con cierre automático.



Instalaciones

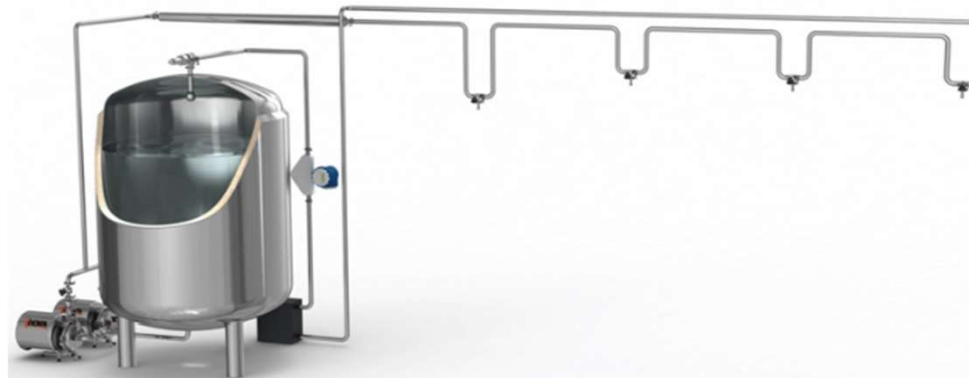
- Inter bloqueos en las esclusas
- Diferenciales de presión entre 10 y 15 Pa. registro continuo
- Auto contención si es necesario
- Demostrar que los patrones de flujo de aire no presentan riesgo de contaminación (de boca de persona a jeringa de envase)
- Alarma en caso de falla del sistema de aire.

Equipos

- Bandas transportadoras no deben pasar diferentes clasificaciones de área a menos que se esterilicen continuamente.
- Deben poder esterilizarse
- Diseñados de manera que el mantenimiento sea fuera de áreas controladas.
- Si debe sacarse debe esterilizarse para volver a ingresar
- Manejo de utensilios estériles y desinfecciones de área.

Equipos

- Sistemas de agua confiables para agua WFI
- No operarlos mas allá de su capacidad
- Anillos de distribución deben prevenir el crecimiento microbiano ($<4^{\circ}>70^{\circ}\text{C}$)



Acabado de productos estériles

- Cierre por métodos validados
- Chequear selle con procedimientos establecidos
- Selles por vacío deben probarse en un tiempo determinado para asegurar que el vacío se mantiene
- Inspección 100%
- Exámenes visuales.
- Descansos frecuentes entre inspecciones
- Con equipos, validar el proceso y monitoreo continuo del equipo. Registrar los resultados



Acabado de productos estériles

- Grafadora en área separada con extracción adecuada
- Colocar agrafe en área estéril como proceso aséptico o como proceso limpio en otra área de grado A
- Usar RABS o IBT para colocar agrafes



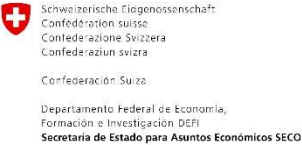
Gracias

www.gqspcolombia.org



PROGRAMA DE CALIDAD PARA LA CADENA DE QUÍMICOS

UN PROGRAMA DE:



Informes OMS 52 y 53 2018-2019.

CLEANING VALIDATION • REFORMULATING PPA-FREE PRODUCTS • PERFORMANCE-BASED TR

Informe 52 Año 2018

Anexo 8 Sistemas de aire ambiental para productos no estériles Parte 1



CONSIDERACIONES EN INSTALACIONES

- ❑ Las puertas deben abrir hacia el lado de presión positiva y cerrar automáticamente
- ❑ Evaluar riesgo e impacto formalmente cuando se van a hacer cambios en una planta ya existente



CONSIDERACIONES EN DISEÑO

Gestión de riesgo aplicado a:

- Diseño
- Operación
- Monitoreo
- Prevención de contaminación
- Contaminación cruzada

Justificar las especificaciones establecidas

CONSIDERACIONES EN DISEÑO

- No se debe recircular aire con solventes orgánicos o con materiales altamente peligrosos
- Filtros en extracción según análisis de riesgo y normas ambientales
- Definir la especificación de diferencial de presión individualmente según el producto y el nivel de protección requerida, en contención 5Pa
- El ajuste de cero de los manómetros de ΔP debe tener un sello de seguridad y se debe chequear a intervalos regulares

CONSIDERACIONES EN DISEÑO

- Evitar sobrecarga de humedad en el sistema de aire
- Evitar que los condensados se vuelvan contaminantes
- El nivel de mantenimiento preventivo debe estar acorde con la criticidad del sistema

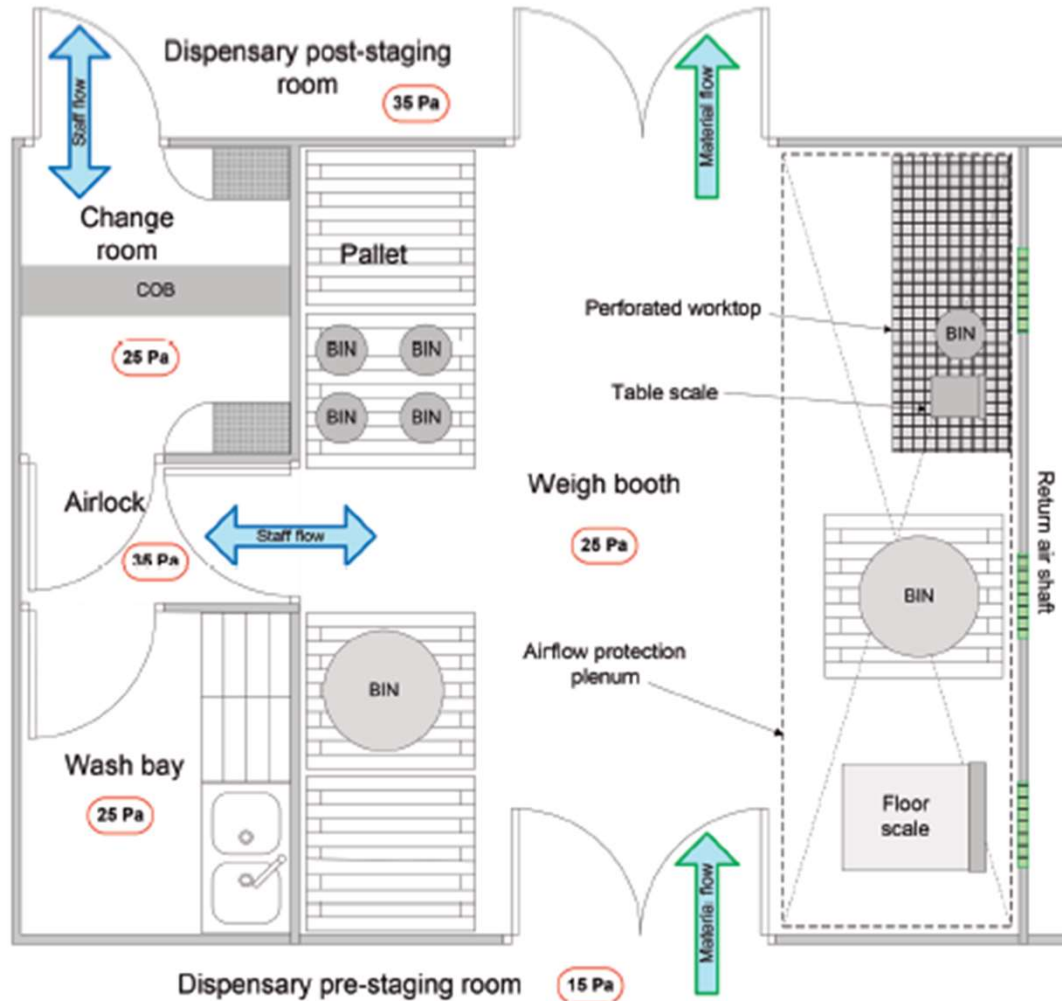


Informe 53 Año 2019

Anexo 2 Sistemas de aire ambiental para productos no estériles Parte 2



AREA DE DISPENSACION

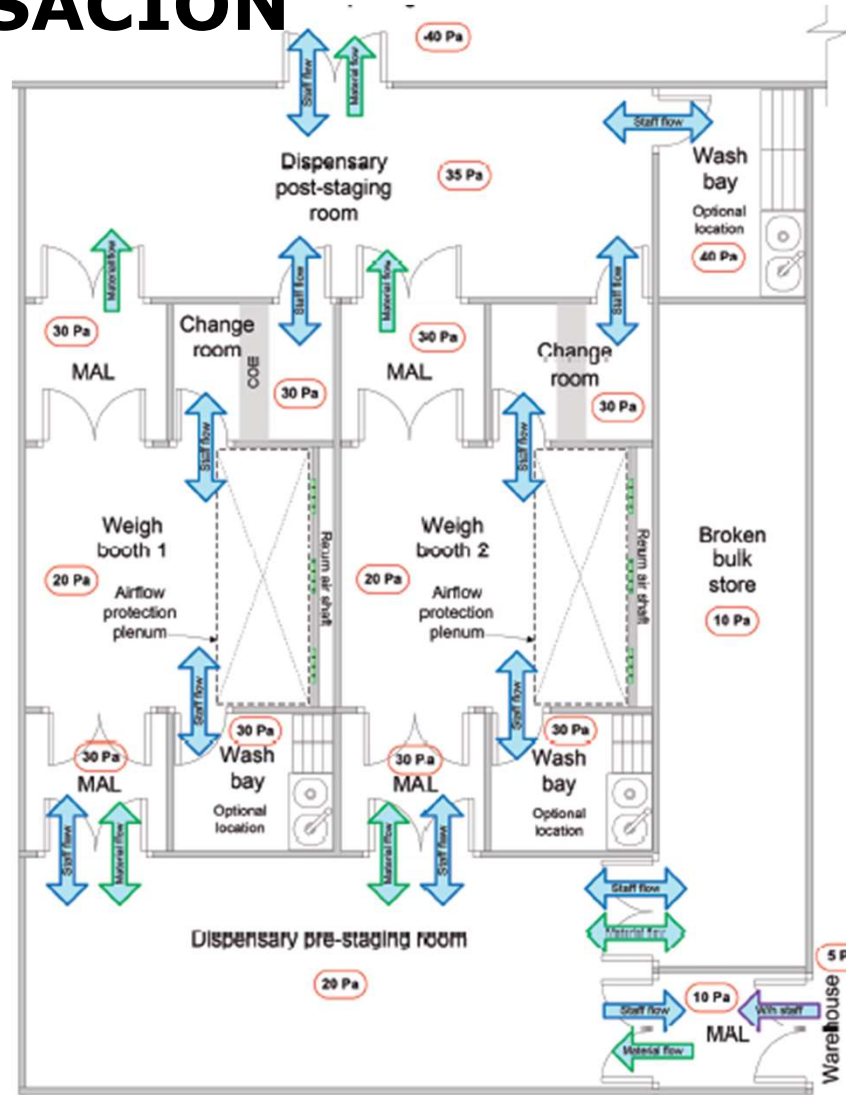


Ejemplo 1

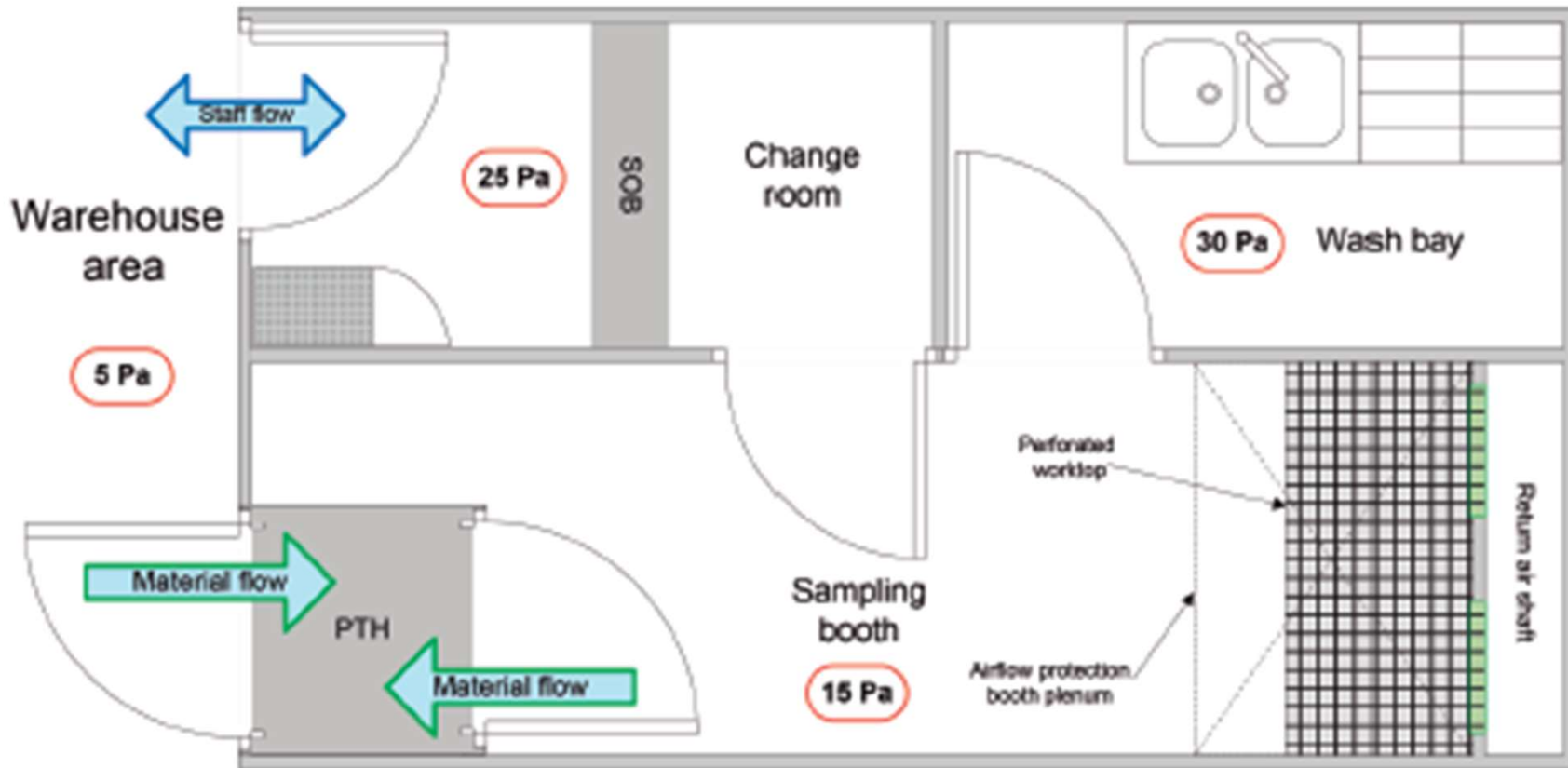
AREA DE DISPENSACION



Ejemplo 2

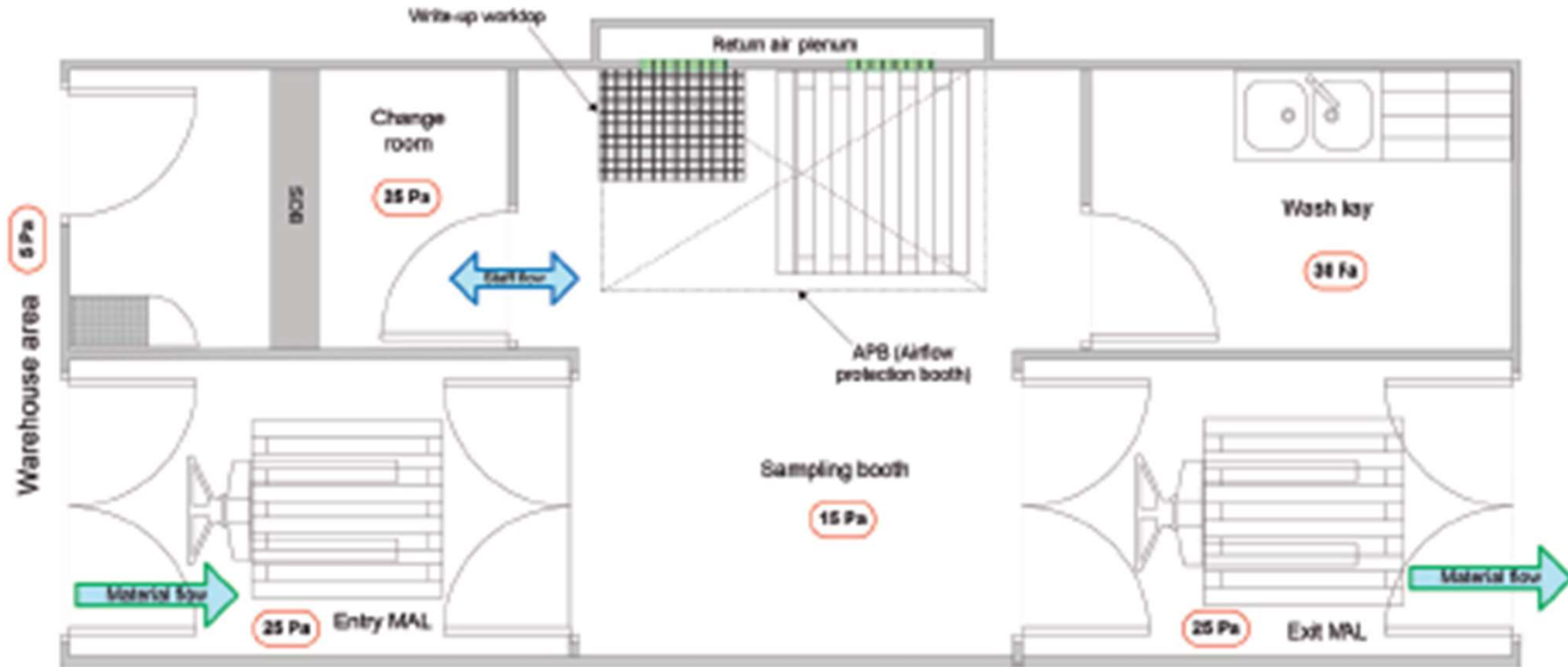


AREA DE MUESTREO



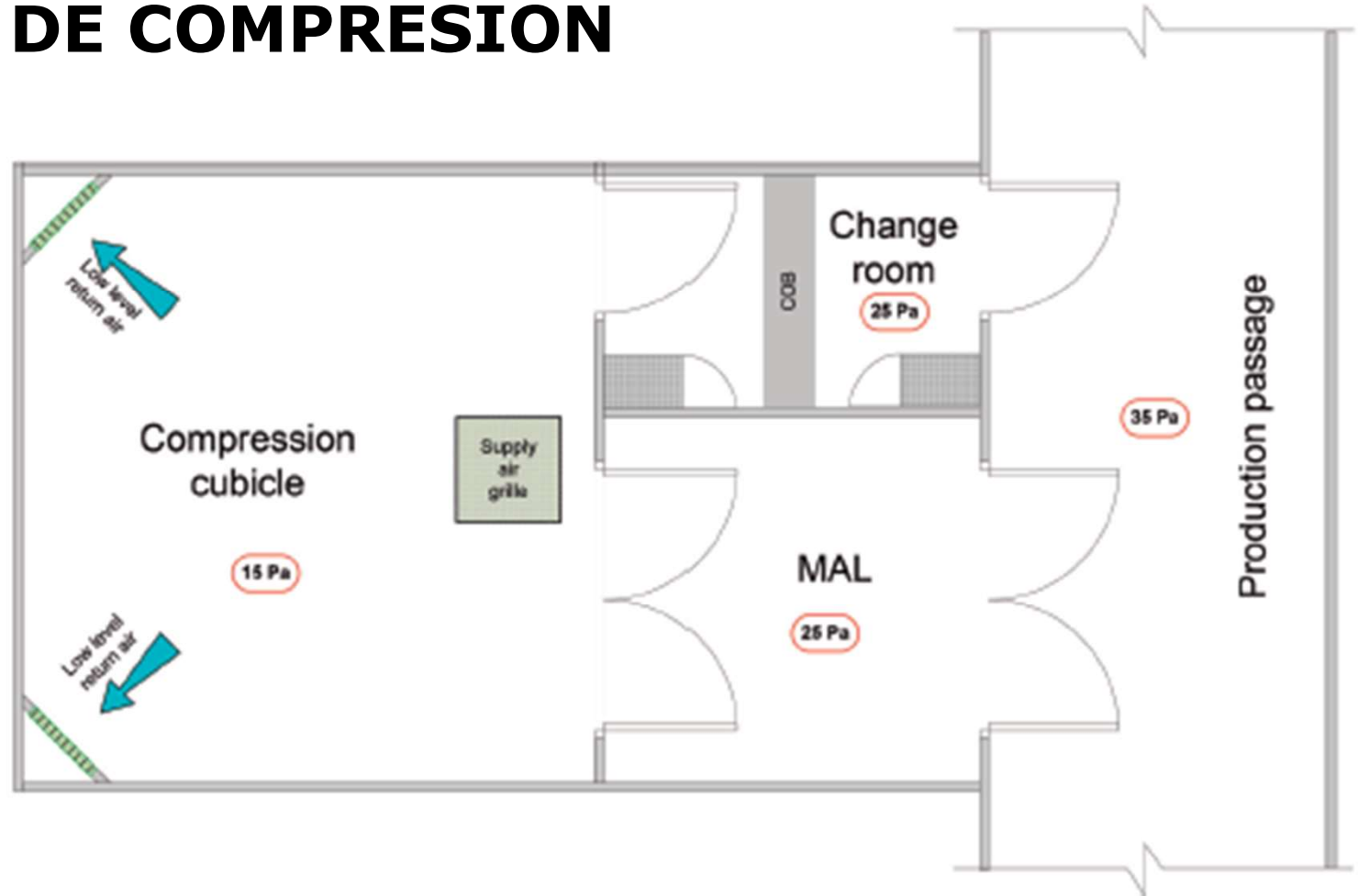
Ejemplo 1

AREA DE MUESTREO

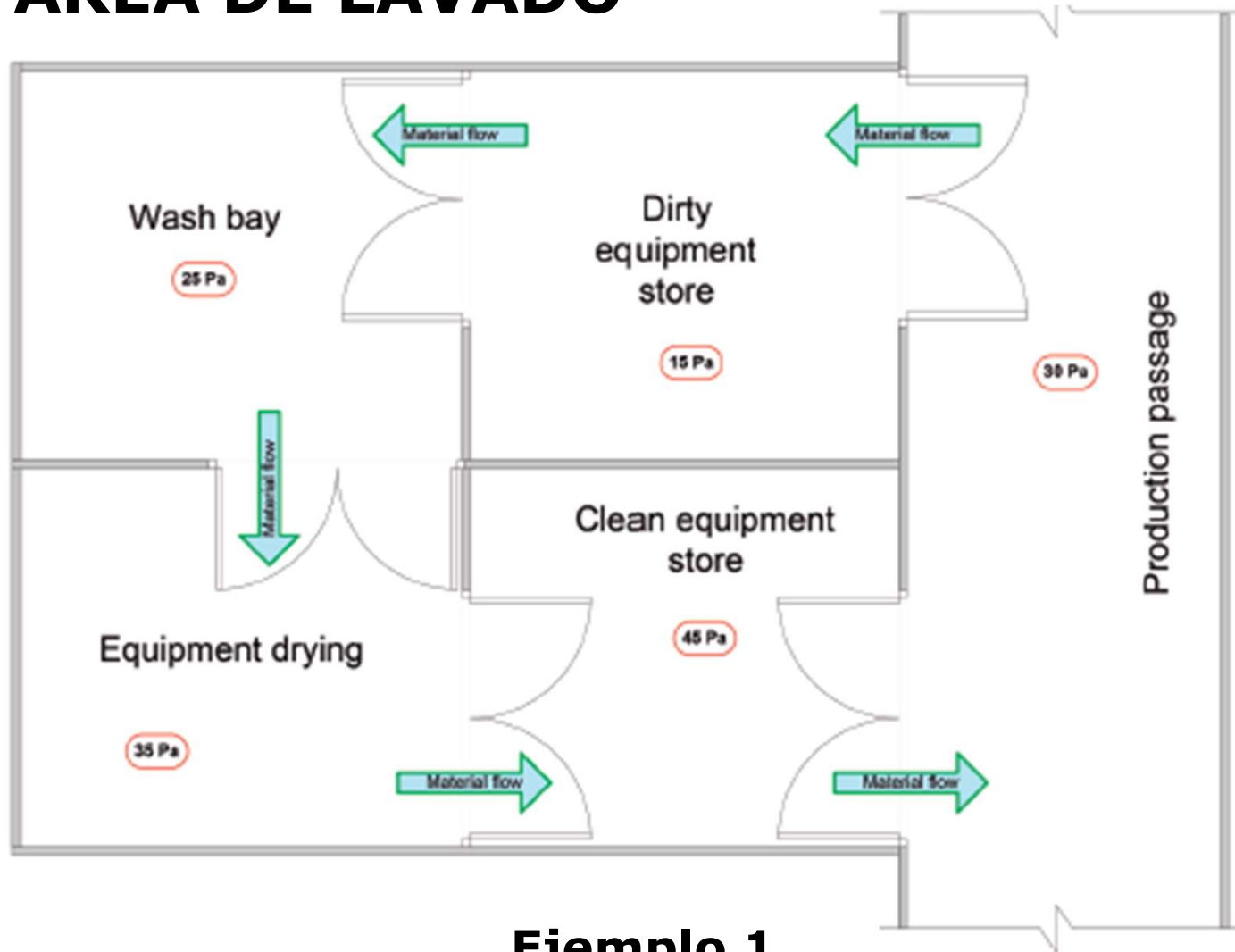


Ejemplo 2

AREA DE COMPRESION



AREA DE LAVADO



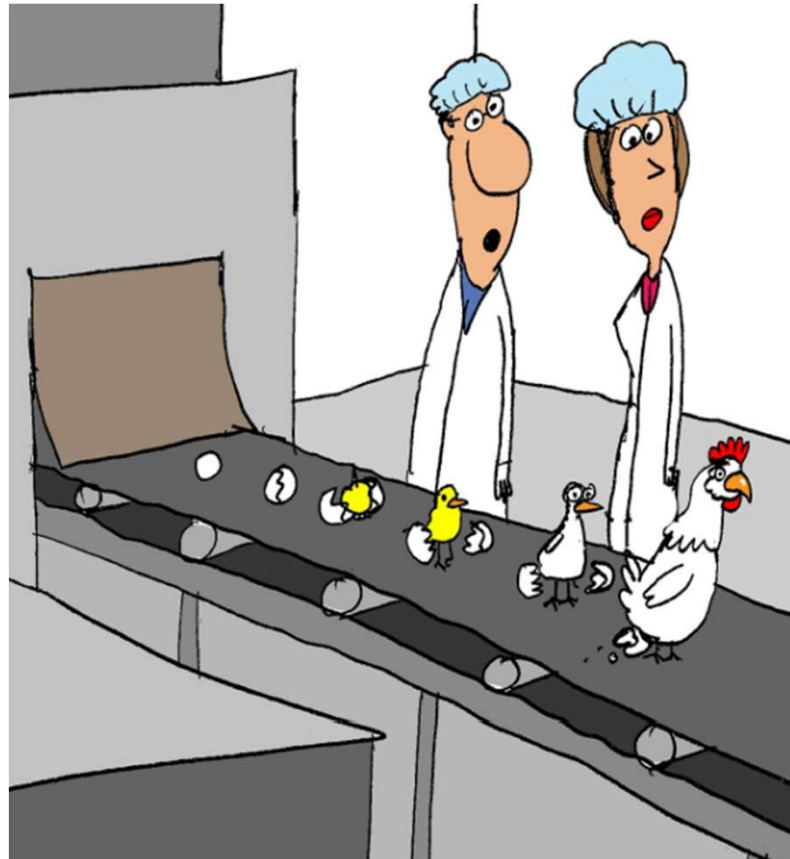
Ejemplo 1

CONSIDERACIONES EN DISEÑO

- Si se apagan UMAs se reduce el caudal, no se debe afectar el producto. Hacer evaluación de riesgo
- Cambios de aire, valor guía 6-20 por hora
- Tiempo de recuperación, valor guía 15-20 min
- No debe emplearse un solo extractor de polvos para diferentes áreas

Informe 53 Año 2019

Anexo 3 Validaciones



GENERALIDADES

- Se puede requerir URS y DQ. FAT y SAT
- Recalificar basados en la necesidad y en análisis de riesgo o por cambios significativos
- Donde sea apropiado, debe hacerse revalidación periódica

VALIDACION DE LIMPIEZA

- No es requerida en el caso de limpiezas no críticas, por ej. Entre lotes del mismo producto, en pisos, paredes, exterior de equipos.
- Deben validarse procesos de sanitización y lavado de uniformes.

Debe justificarse el uso del agente de limpieza teniendo en cuenta entre otros los siguientes factores:

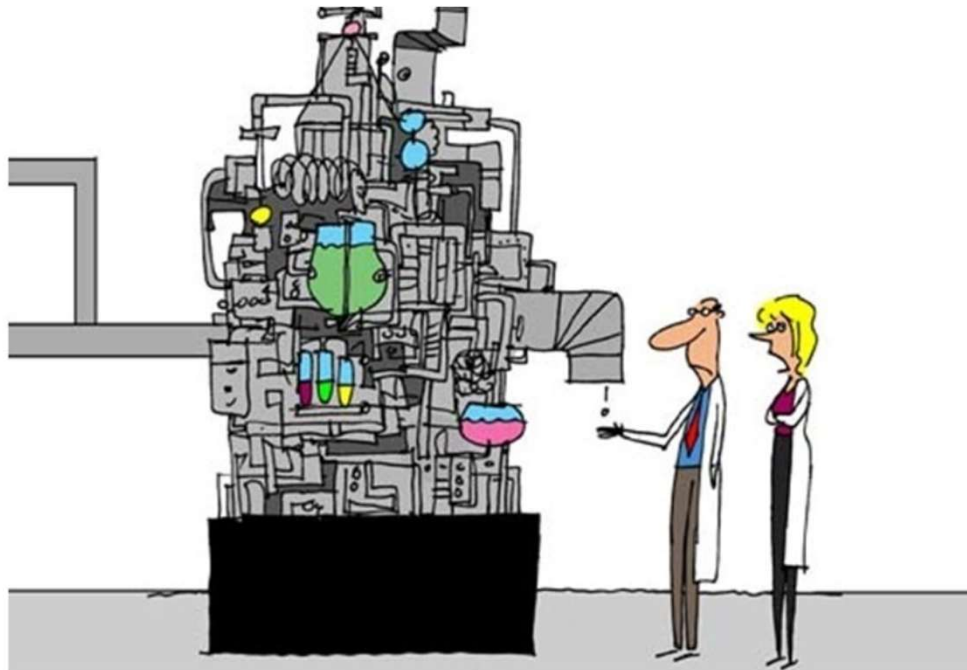
- Solubilidad del contaminante
- Material del equipo
- Seguridad del agente

VALIDACION DE LIMPIEZA

- Cuando se escoja un producto representativo este debe ser el mas difícil de limpiar
- Productos muy difíciles de limpiar debe emplear equipos dedicados
- No usar detergentes catiónicos por su alta adherencia al vidrio y dificultad de remoción
- Los detergentes deben se liberados por control de calidad
- Remuestreo puede indicar que el proceso de limpieza no es estándar

VALIDACION DE LIMPIEZA

- ❑ Para el muestreo hacer una combinación de hisopado y enjuague
- ❑ Recuperación >80% Buena >50% aceptable



"Alright, Alright, I'll do the process validation, but the cleaning validation is all yours!"

VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

- Métodos no oficiales se deben validar apropiadamente

Verificación de método

- ✓ Cuando un método validado se utiliza por primera vez (cambio de proveedor de API, cambio en la síntesis de API, Reformulación del producto terminado)
- ✓ Cuando se cambia de laboratorio de análisis
- ✓ Cuando el método es oficial
- Revalidación periódica

VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

- Si el tratamiento estadístico no usa software validado todos los cálculos se deben verificar
- En la idoneidad del sistema solo se debe utilizar patrones primarios



Gracias

www.gqspcolombia.org