

Regulación de la industria

Profesor: Javier Cabello Schomburg, MS

Reflexión

- *“El perdón es una decisión, no un sentimiento, porque cuando perdonamos no sentimos más la ofensa, no sentimos más rencor. Perdona, que perdonando tendrás en paz tu alma y la tendrá el que te ofendió.”*

Madre Teresa de Calcuta

Agencias Reguladoras

- FDA (Food and Drug Administration)
- USDA (United States Department of Agriculture)
- EPA (Environmental Protection Agency)
- NIH (National Institutes of Health)
- OSHA (Occupational Safety and Health Administration)



FDA

- ***Food and Drug Administration (FDA): Agencia de Alimentos y Medicamentos***
 - Es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para seres humanos como para animales), suplementos alimenticios, medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados sanguíneos.



FDA

- La FDA es una división del Departamento de Salud y Servicios Humanos, el cual es a su vez uno de los 15 departamentos (ministerios) del gobierno de los Estados Unidos. La FDA está dividida en 6 centros mayores:
 - **CBER (Centro de Evaluación Biológica e Investigación)**
 - **CDRH (Centro de Aparatos y Salud Radiológica)**
 - **CDER (Centro de Investigación y Evaluación de Medicamentos)**
 - **CFSAN (Centro de Seguridad de Alimentos y Nutrición Aplicada)**
 - **CVM (Centro de Medicina Veterinaria)**
 - **CTP (Centro de Productos de Tabaco)**



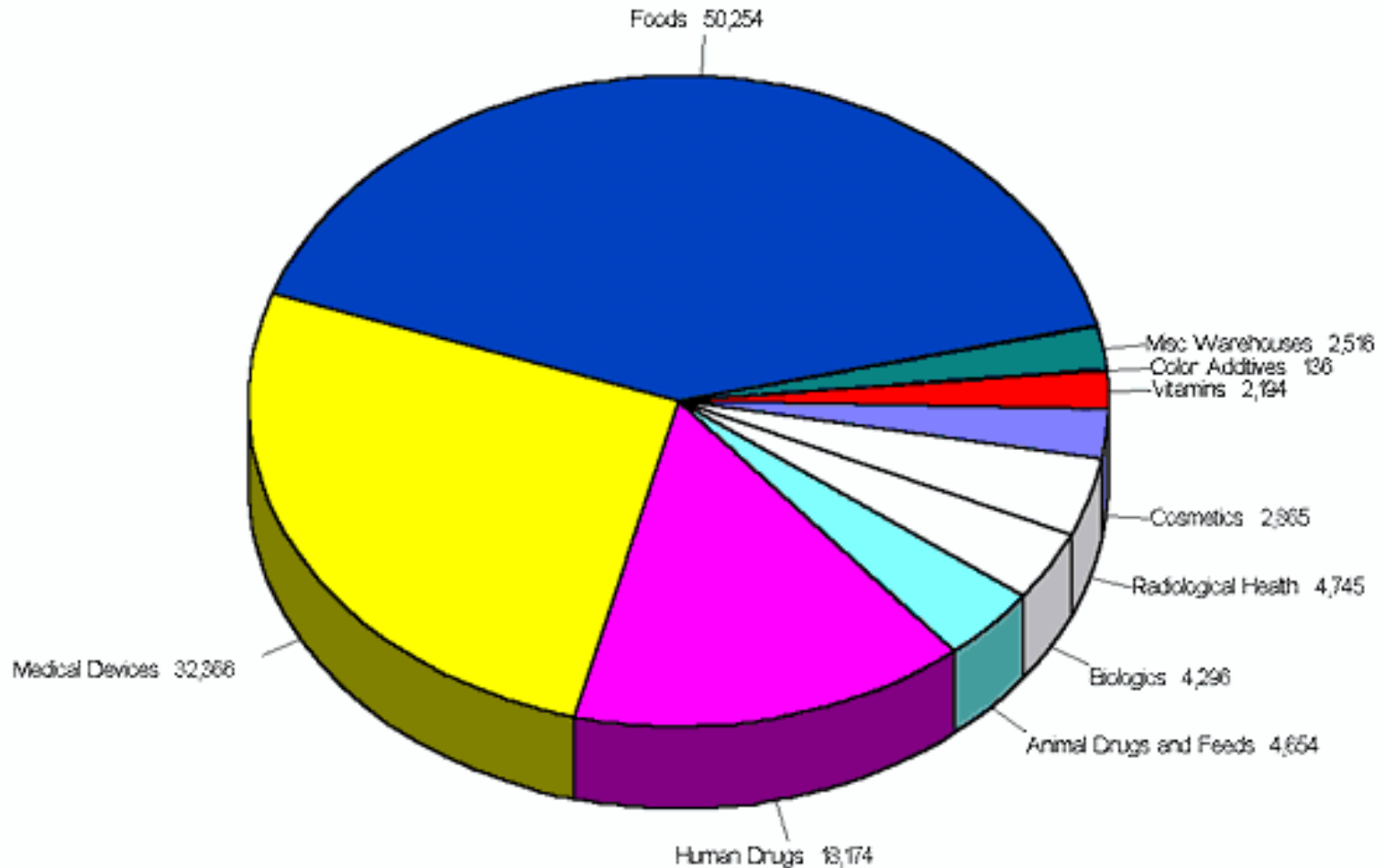
FDA

- Cada uno de estos centros tiene su propio origen e historia; el más antiguo, el CBER, es el responsable de regular productos sanguíneos, vacunas y, últimamente, tratamientos con células madre y terapias génicas.
 - El CDER regula los medicamentos para humanos y, normalmente, es el centro más importante.



FDA Inspection Responsibilities

Total Establishments* 113,170



*FDA defines establishments as a business or other facility under one ownership and at one geographic location or address that processes, manufactures, labels, repacks, stores, distributes, tests, or otherwise manipulates products under the jurisdiction of FDA. In addition, certain individuals or groups of individuals whose activities fall under the jurisdiction of FDA are also establishments. The sum of all categories is greater than the total because some establishments do business in more than one category.

USDA

- El **Departamento de Agricultura de los Estados Unidos** (en inglés, *United States Department of Agriculture, USDA*)
 - Es una unidad ejecutiva del Gobierno Federal de EE.UU. Su **propósito es desarrollar y ejecutar políticas de ganadería, agricultura, alimentación. Su meta es entender en las necesidades de los productores (granjeros, rancheros), promoviendo el comercio agrícola y la producción, trabajando para asegurar seguridad alimentaria, protegiendo los recursos naturales, mejorar las comunidades rurales, y poner fin al hambre.**



EPA

- La **EPA (Environmental Protection Agency: Agencia de Protección del Medio Ambiente)** es una agencia del gobierno federal de Estados Unidos **encargada de proteger la salud humana y proteger el medio ambiente (Residuos peligrosos, especies en peligro de extinción, aire, agua y suelo.)**



NIH

- ***National Institutes of Health* (NIH; en español Institutos Nacionales de la Salud)**
 - **Es el nombre de un grupo de instituciones del gobierno de los Estados Unidos cuyos objetivos se centran en la investigación médica.**
 - Fundados en 1887, los NIH representan hoy en día uno de los centros más grandes del mundo en investigación médica, y son el referente federal de los Estados Unidos en el ámbito de la salud. Comprenden un conjunto de 27 centros e institutos separados, y son, en conjunto, una de las ocho agencias del Servicio Público de Salud, que a su vez forma parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.



OSHA

- **Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (Occupational Safety and Health Administration, OSHA)** es una agencia del Departamento de Trabajo de Estados Unidos
 - Su misión es prevenir accidentes laborales, enfermedades y muertes laborales mediante la emisión y aplicación de las normas de seguridad y salud laboral.
 - También se estableció para crear un mejor lugar de trabajo para todos los trabajadores y para garantizar la seguridad de todo el mundo por decisiones y la aplicación de ciertas normas que son necesarias para proteger a la gente.



GMP's



Buenas Prácticas de Manufactura (NO es una agencia reguladora)

(*Good Manufacturing Practice, GMP's*)

- Aplicadas a las **operaciones de fabricación de medicamentos, cosméticos, productos médicos, alimentos y drogas.**
- Se encuentran incluidas dentro del concepto de “Garantía de Calidad”,.
 - Constituyen el factor que asegura que los **productos se fabriquen en forma uniforme y controlada**, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.
- Los riesgos existentes son esencialmente de dos tipos:
 - contaminación (en particular de contaminantes inesperados)
 - mezclas (confusión).

Mandatos de los GMP's



- Que los procesos de fabricación deben encontrarse escritos, definidos y que se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia.
- Los equipos estén calificados y los procesos validados.
- Que se cuenten con los recursos necesarios para la correcta elaboración de medicamentos:
 - Personal entrenado y apropiadamente calificado para controles en proceso.
 - Instalaciones y espacios adecuados.
 - Servicios y equipamientos apropiados.
 - Rótulos, envases y materiales apropiados.
 - Instrucciones y procedimientos aprobados.
 - Transporte y depósito apropiados.

Mandatos de los GMP's



- Que los procedimientos (*SOP's*) se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sean específicamente aplicables a los medios de producción disponibles.
- Que se mantengan registros (en forma manual o electrónica) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos definidos han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas, cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente.
- Que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten conocer la historia completa de un lote (batch record), se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.

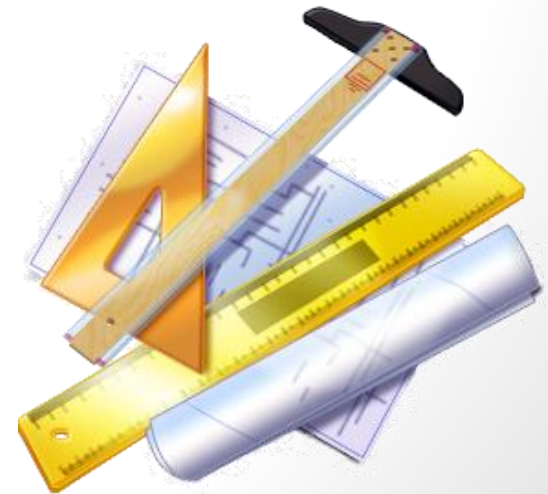
Mandatos de los GMP's



- Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.
- Que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de distribución o de venta.
- Que se estudie todo reclamo contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

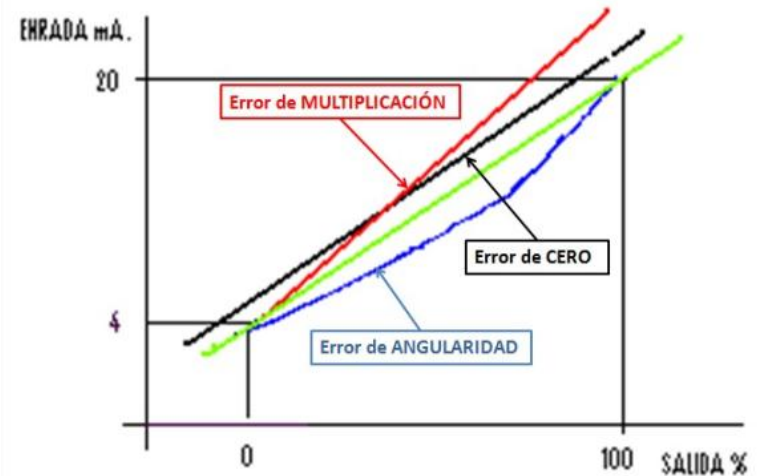
Metrología

- Es la **ciencia e ingeniería de la medida, incluyendo el estudio, mantenimiento y aplicación del sistema de pesas y medidas.** Actúa tanto en los ámbitos científico, industrial y legal, como en cualquier otro demandado por la sociedad.
- Su objetivo fundamental es la obtención y expresión del valor de las magnitudes, garantizando la trazabilidad de los procesos y la consecución de la exactitud requerida en cada caso; empleando para ello instrumentos métodos y medios apropiados.



Metrología

- La Metrología tiene dos características muy importantes:
 - El resultado de la medición
 - La incertidumbre de medida
- La **trazabilidad** es la propiedad del resultado de las mediciones efectuadas por un instrumento o por un patrón, tal que puede relacionarse con patrones nacionales o internacionales y a través de éstos a las unidades fundamentales del (SI) por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones, con todas las incertidumbres determinadas.



Validación:

- Establecer **evidencia documentada** que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá **consistentemente** un producto que cumpla con sus **especificaciones y atributos de calidad predeterminados**.

Validación de Procesos:

- Establecer por medio de **evidencia objetiva que un proceso** produce de manera **consistente un resultado o que un producto cumple con los requerimientos** predeterminados.
- La validación de un proceso es el mecanismo o sistema usado por el fabricante para **planear, obtener datos, registrar datos, e interpretar datos.**

Validación Prospectiva:

- Validación conducida **antes de la distribución de un producto nuevo**, o producto hecho bajo un proceso de fabricación revisado, donde las revisiones pueden afectar las características del producto.

Validación Retrospectiva:

- Validación de un proceso para un producto ya en distribución basada en **datos acumulados de producción, de prueba y de control.**

Protocolo de Validación:

- Un plan escrito que indica cómo la validación será conducida, incluyendo los parámetros de prueba, las características del producto, equipo de fabricación, y puntos de decisión en lo que constituye un resultado de prueba aceptable.

Protocolo de validación de proceso:

- Un documento que indica como se realizará la validación, incluyendo parámetros de prueba, características de producto, equipo de fabricación, y puntos de decisión en lo que constituye un resultado de prueba aceptable.

El “peor caso”:

- Un conjunto de condiciones que abarcan circunstancias y límites de proceso superiores e inferiores, incluyendo aquellos dentro de procedimientos operacionales estándar, que plantean la mayor oportunidad de fallo de proceso o producto en comparación con condiciones ideales.

Prueba en el peor de los casos

- Prueba en el peor de los casos
 - ¿Cuáles son las condiciones que pueden afectar el proceso negativamente?
 - Analizar cómo se comporta el proceso cuando esas condiciones ocurren
 - Identificar señales cuando esas condiciones ocurren

Elementos de Validación

- Los tres elementos presentes en la validación:
 - Evidencia documentada
 - Reproducibilidad
 - Especificaciones y atributos de calidad predeterminados

Elementos de Validación

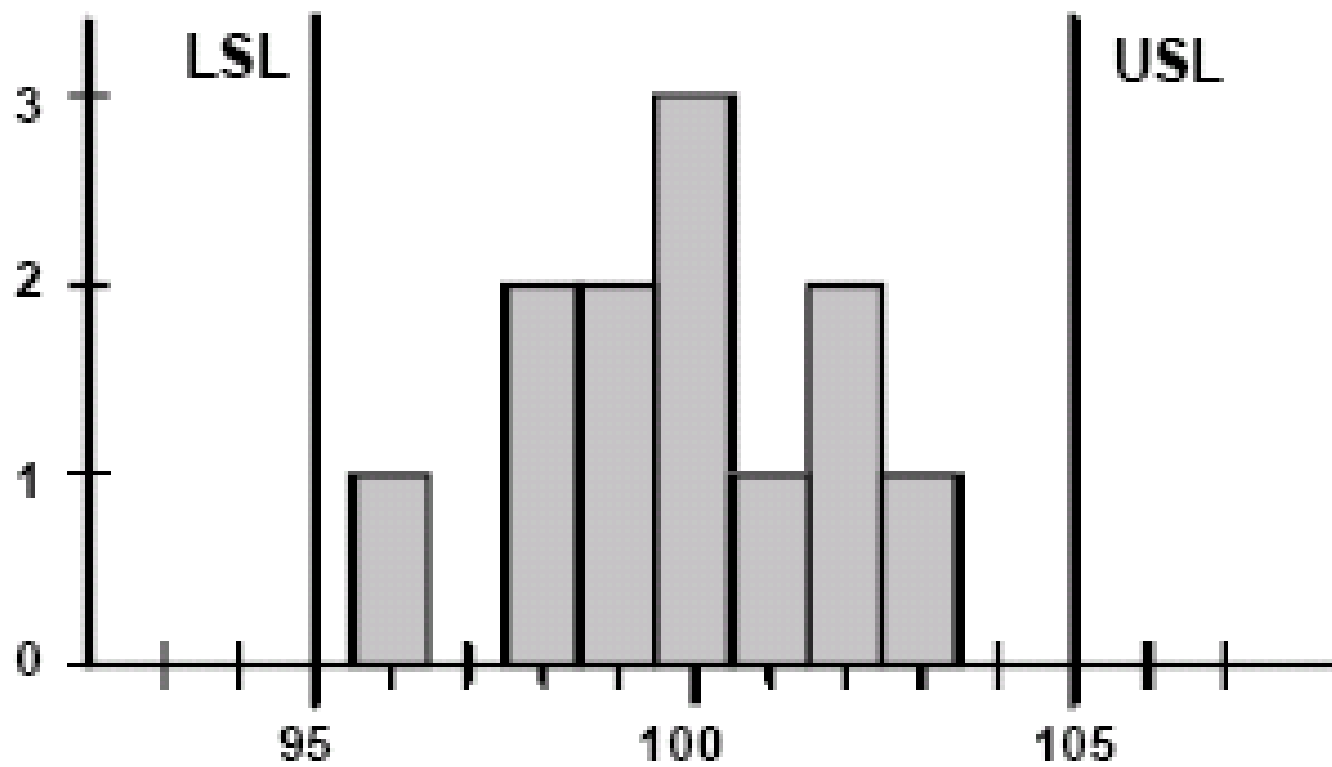
- **Evidencia documentada**
 - Incluye los experimentos, datos y resultados analíticos que apoyan la fórmula maestra, las especificaciones de producto en-proceso y terminado, y el proceso de fabricación aprobado.

Elementos de Validación

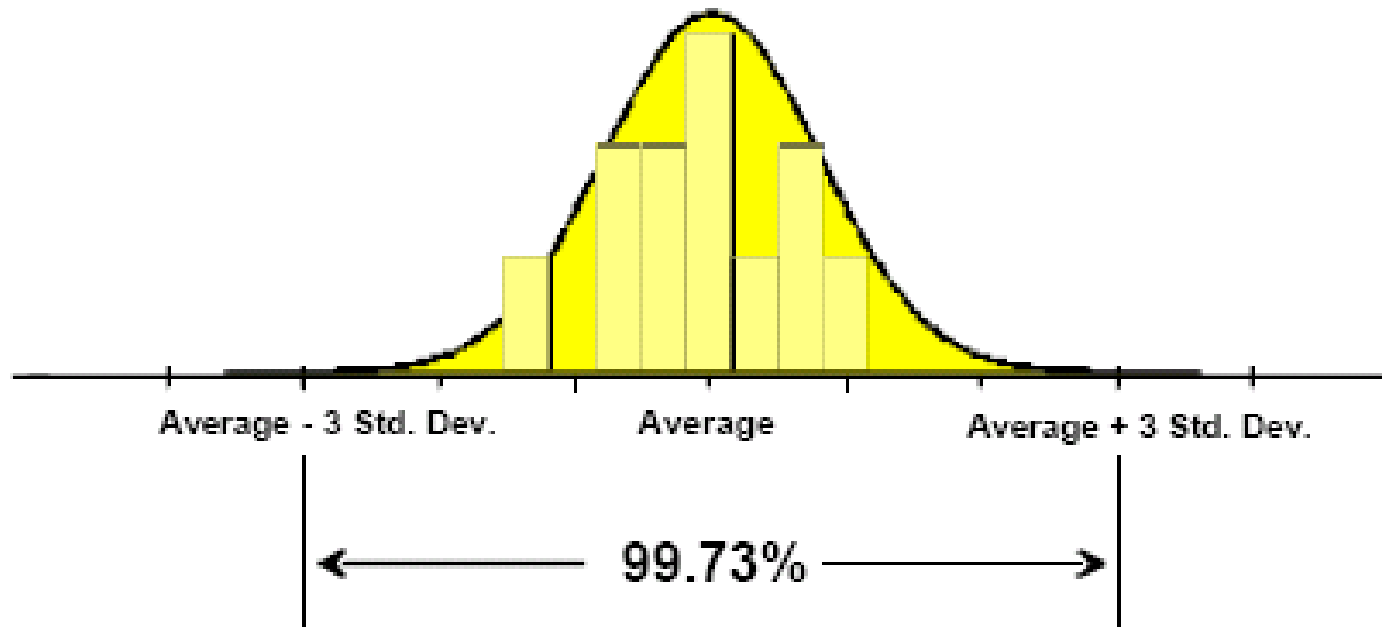
- **Reproducibilidad**

- Se deben fabricar múltiples lotes (por lo menos tres) de tamaño comercial para demostrar que el proceso es reproducible.
- ¿Se demuestra reproducibilidad solamente demostrando que los lotes de validación cumplen con las especificaciones del producto?

Ejemplo de Ensayo de Tabletas

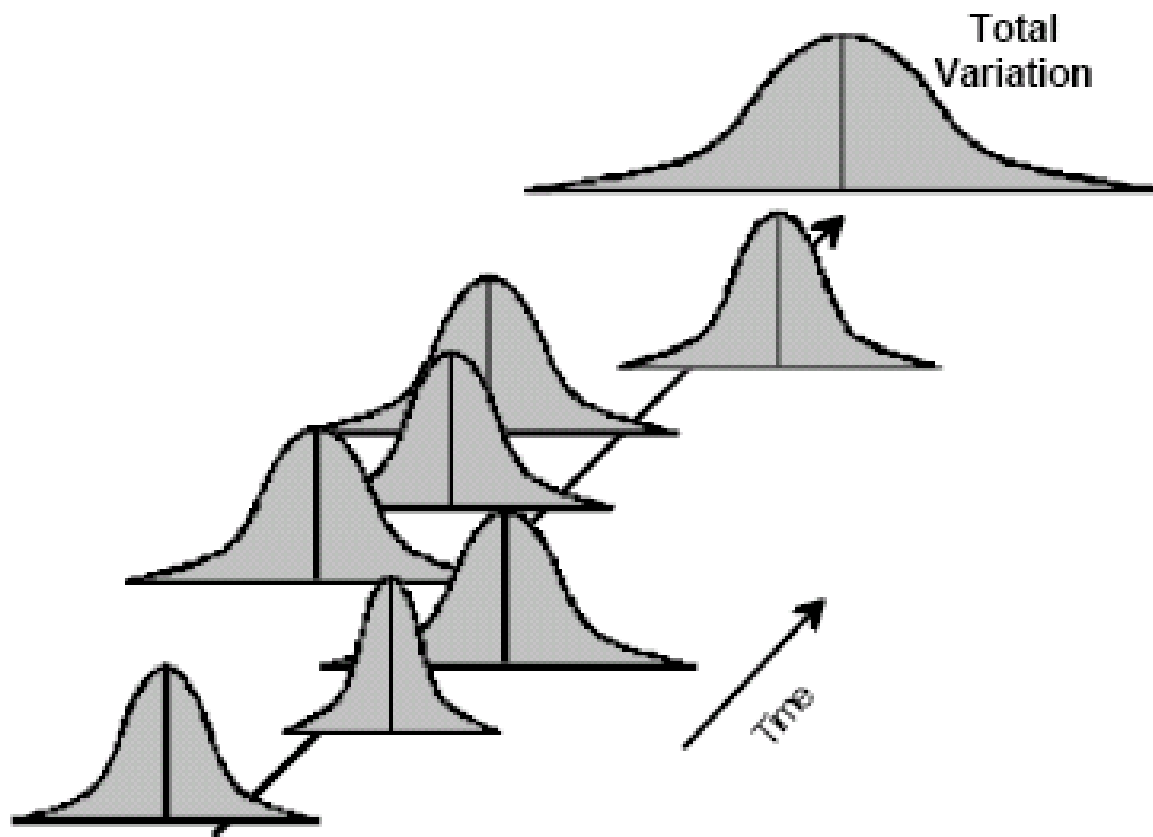


Ejemplo de Ensayo de Tabletas



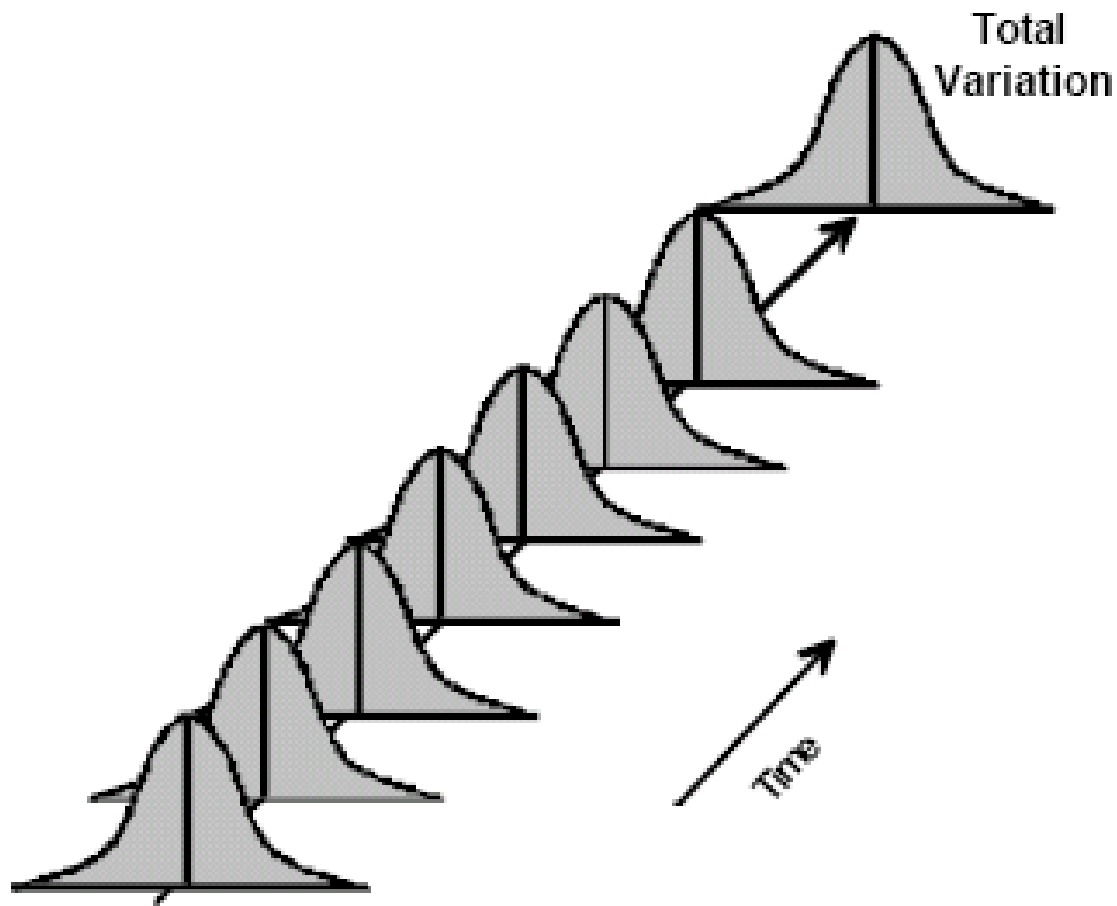
Ejemplo de Ensayo de Tabletas

UNSTABLE PROCESS



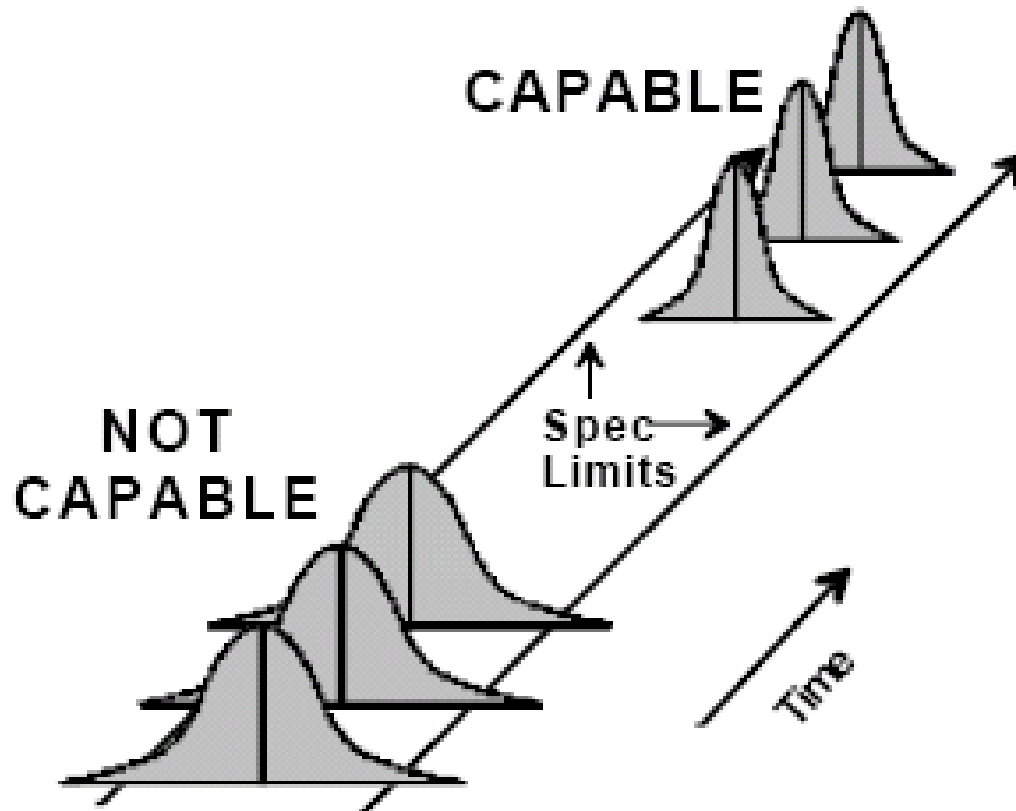
Ejemplo de Ensayo de Tabletas

STABLE PROCESS



Ejemplo de Ensayo de Tabletas

PROCESS CAPABILITY



Elementos de Validación

- **Especificaciones y atributos de calidad predeterminados**
 - Los controles para producto en proceso y las especificaciones para el producto farmacéutico deben haber sido establecidas durante el desarrollo del proceso y del producto.
 - Especificaciones, tales como dureza y tamaño de partícula, deben establecerse previo a la validación del proceso y deben incluirse en el protocolo de validación.
 - El uso de corridas de desarrollo para establecer especificaciones y validar el proceso a menudo causa problemas.

Resumen de Validación

- Actividades de Validación
 - Formar un equipo multi-funcional para validación
 - Planear el enfoque y definir los requerimientos
 - Identificar y describir los procesos
 - Especificar los parámetros de proceso y el resultado deseado
 - Crear un plan maestro de validación

Resumen de Validación

- Actividades de Validación
 - Seleccionar los métodos y herramientas para validación
 - Crear protocolos de validación
 - Llevar a cabo IQ, OQ, PQ y documentar los resultados
 - Determinar controles de procesos continuos

Resumen de Validación

- Actividades de Validación
 - Preparar el informe final y asegurar la aprobación de la administración
 - Controlar el proceso de manera continua

Resumen de Validación

- Mantener un estado de validación
 - Monitorear y controlar el proceso de manera continua
 - Revalidar según sea apropiado

Diseño de facilidades

- Área o facilidad física que cumple con todos los estándares y requisitos para realizar las tareas y procesos en la industria.
 - **Construcción, reformas, renovación o ampliación de áreas estériles, áreas limpias, áreas controladas.**
 - Diseño, provisión y montaje de sistemas **HVAC** de ventilación y aire acondicionado farmacéutico.
 - **Servicios y utilidades** de planta para la industria farmacéutica y biotecnológica.



Referencias

- FDA a la audiencia en español
 - <http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/iachome.htm#Spanish>
- GUIDELINE ON GENERAL PRINCIPLES OF PROCESS VALIDATION, FDA, MAY 1987
 - <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>
- Orientación de Validación de Proceso, GHTF, Junio 29, 1999
 - <http://www.gh tf.org>
- Agencias reguladoras
 - www.wikipedia.com
- Validación de Procesos
 - [www.paho.org/spanish/ad/th s/ev/bpm-**validacion**-procesos-fda.ppt](http://www.paho.org/spanish/ad/th s/ev/bpm-validacion-procesos-fda.ppt)