

# Encuentro comercial y regulatorio para el sector farmacéutico de Colombia y Brasil

Jornada Farma Humana – Octubre 06.

Jornada Farma Veterinaria – Octubre 07.



#SOYEMPRESARIO

*Encuentro comercial y regulatorio para el  
sector farmacéutico de Colombia y Brasil  
Jornada Farma Humana*



# Agenda

Visión General de la Regulación  
Colombia Brasil

Requisitos Regulatorios para la  
industria farmacéutica



# Visión General de la Regulación Brasil y Colombia

Brasil Productos vigilados industria Farma	Colombia Productos vigilados-Industria Farma
<p>Medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Insumos Farmacéuticos (API's)</li><li>• Medicamentos</li><li>• Fitoterapéuticos (Hierbas y plantas medicinales)</li></ul> <p>Sangre, tejidos, células y órganos están en un rubro diferente a medicamentos</p>	<p>Medicamentos y productos Biológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos de síntesis química y biológica (API's, Medicamentos)</li><li>• Medicamentos homeopáticos, fitoterapéuticos y suplementos dietarios</li><li>• Bancos de sangre y hemoderivados</li><li>• Cannabis</li></ul>



# Visión General de la Regulación Brasil y Colombia

Brasil Regulación de BPF	Colombia Regulación BPF
<p>Medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>RDC 301. Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos</li></ul>	<p>Medicamentos :</p> <p>Resolución 1160 Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos</p>



## ELEMENTOS ESENCIALES

1. Garantía de calidad
2. Buenas Prácticas De Manufactura Para Medicamentos (BPM)
3. Saneamiento e Higiene
4. Calificación y validación
5. Quejas y Reclamos
6. Retiro de Productos del Mercado
7. Producción y análisis por contrato

Generalidades

El Contratante

El Contratista

El Contrato

## 8. Autoinspecciones y auditorias de calidad

Aspectos de la auto inspección

Equipo para la autoinspección

Frecuencia de la auto inspección

Reporte de la auto inspección

Acciones de seguimiento

Auditoria de calidad

Auditoria y aprobación de proveedores

## 9. Personal

Generalidades

Personal Principal

## 10. Capacitación

## 11. Higiene personal

## 12. Instalaciones

Generalidades

Áreas accesorias

Áreas de almacenamiento

Áreas de pesado

Áreas de producción

Áreas de control de calidad

## 13. Equipos

## 14. Materiales

Materias Primas

Materiales de envase y empaque

Productos intermedios y a granel

Productos terminados

Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y retrabajados

Productos Retirados del Mercado

Productos devueltos

Reactivos y medios de cultivo

Estándares de referencia

Materiales de desecho

Misceláneos

### **15. Documentación**

Generalidades

Documentación Requerida

*Etiquetas*

*Especificaciones y procedimientos de análisis*

*Especificaciones para materias primas y materiales de envase - empaque*

*Especificaciones para productos intermedios y a granel*

*Especificaciones para productos terminados*

*Formula Maestra*

*Instrucciones de acondicionamiento (envase y empaque)*

*Registro del procesamiento por lotes (BATCH RECORD)*

*Registro del Batch Record de acondicionamiento*

*Procedimientos operativos estándar (POE) y registros*

### **16. Buenas prácticas en producción**

Generalidades

Prevención de la contaminación cruzada o bacteriana durante la producción

Operaciones de fabricación

Operaciones de acondicionamiento

### **17. Buenas prácticas en control de calidad**

Control de las materias primas, productos intermedios a granel a granel y productos

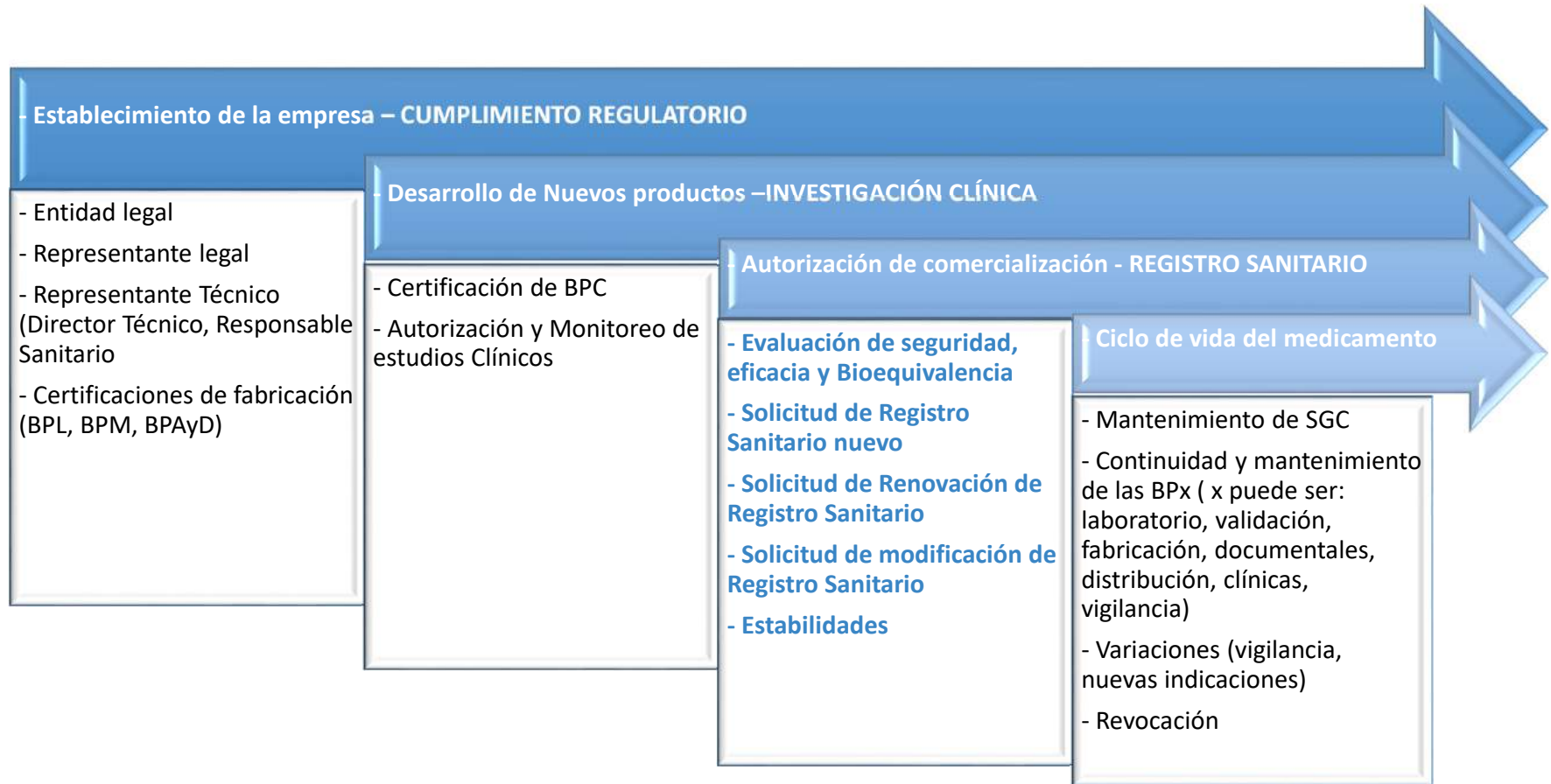
terminados

Requisitos de los ensayos.

Estudios de estabilidad



# Ciclo de vida de un Medicamento



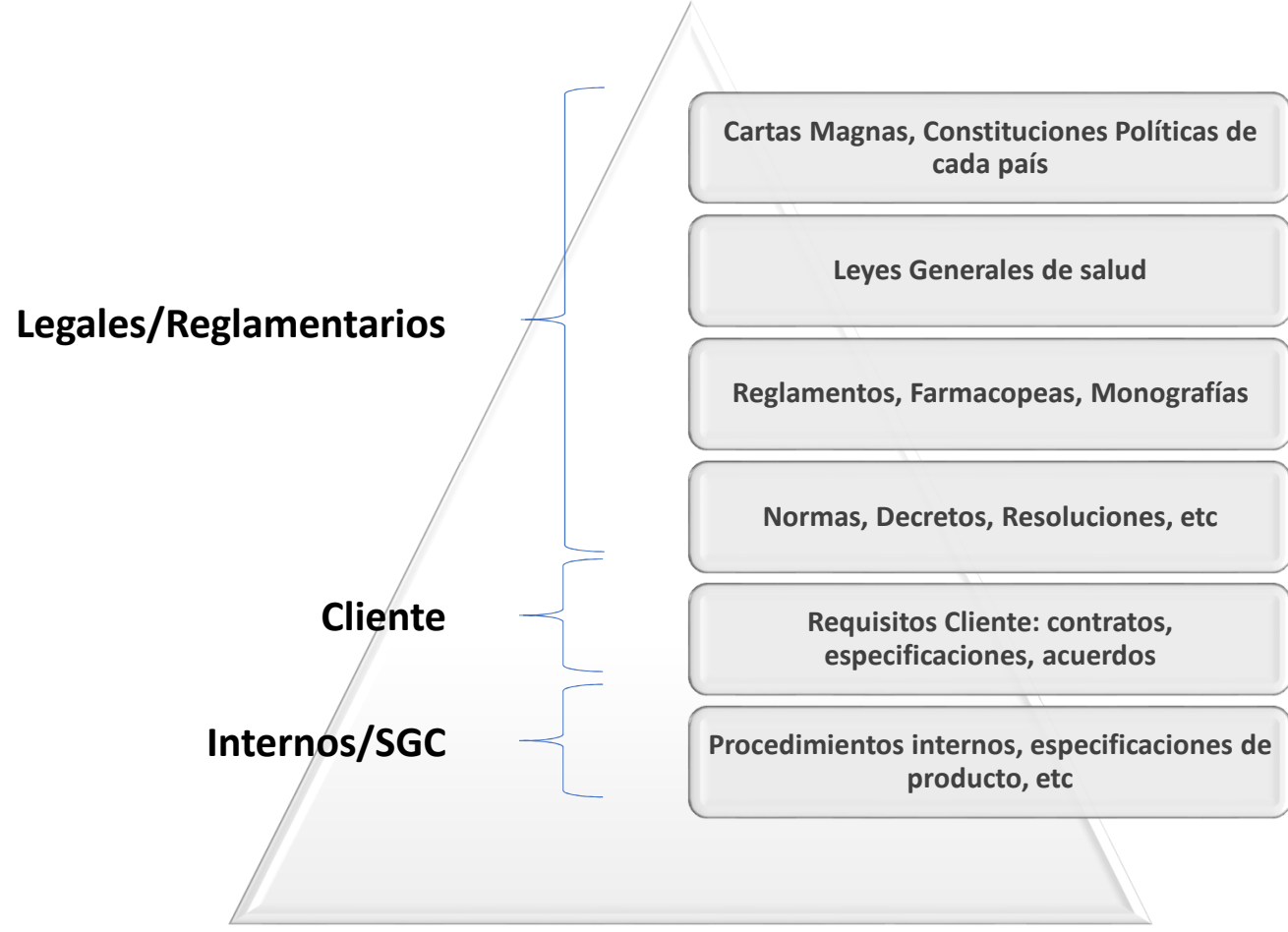
# Requisitos Regulatorios para la industria farmaceutica

**Requisito:** Necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria.

**Requisito Regulatorio:** expectativas establecidas de manera global, local, de cliente, internas, hasta las adoptadas de manera voluntaria.

**Regulación:** son las reglas que emite un gobierno y que norman las actividades económicas y sociales de los particulares. Mediante estas reglas se pretende garantizar el funcionamiento eficiente de los mercados, generar certeza jurídica, garantizar derechos de propiedad, así como evitar daños a la salud, al bienestar de la población, a la salud animal y vegetal, al medio ambiente, a los recursos naturales o a la economía.

Documentos  
donde se  
establecen los  
Requisitos  
Regulatorios



# Registro Sanitario

El Registro Sanitario es el documentos público expedido por la Autoridad Competente de un país, previa la verificación del cumplimiento de los requisitos técnicos-legales establecidos, el cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expender los medicamentos y preparaciones farmacéuticas.



# Registro Sanitario

El Registro Sanitario es una herramienta para todas aquellas empresas farmacéuticas que deseen expandirse y crecer en el mercado actual en donde hay que considerar la globalización si desean traspasar fronteras e ingresar a otros territorios. El Registro Sanitario otorga certeza en el usuario, ya sea paciente o profesional de la salud sobre la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos garantizando que es más bajo el riesgo de que provoquen efectos adversos con su uso. Todo lo anterior permite tener una mayor aceptación entre los usuarios e incluso dentro de la misma competencia se reconoce la calidad de estos.



# Requisitos para Registro Sanitario

REQUISITOS		COLOMBIA	BRASIL
PRELIMINARES	Bioequivalencia	√	√
	Evaluación Farmacológica	√	√
	Certificado de BPM	√	√

# Requisitos para Registro Sanitario

REQUISITOS		COLOMBIA	BRASIL
TÉCNICOS	Pago del trámite	√	√
	Forma farmacéutica y presentación	√	√
	Composición o fórmula cuantitativa	√	√
	Formula estructural y condensada de los principios activos (API's)	√	√
	Fórmula del lote estandarizado de fabricación, interpretación del código de lote	√	√
	Descripción detallada proceso de fabricación, flujograma	√	√
	Calificación de patrones de referencia para QC de API's	√	√
	Especificaciones y controles en Materias primas y demás insumos	√	√
	Especificaciones y controles de calidad a producto en proceso	√	√
	Especificaciones y controles de calidad a producto terminado (PT)	√	√
	Metodologías de Análisis de PT	√	√
	Validación de Métodos analíticos	√	√
	Estudios de estabilidad	√	√
	Proyecto de etiquetas de envases y empaques	√	√

## Requisitos para Registro Sanitario

REQUISITOS		COLOMBIA	BRASIL
LEGALES	Nombre Genérico (Denominación Común Internacional)	√	√
	Certificado de Libre Venta	√	√
	Nombre o Razón Social del Títular	√	√
	Nombre o Razón Social de Fabricante	√	√
	Certificado de existencia y representación legal o equivalente	√	√
	Permiso de funcionamiento		
	Carta del Director Técnico, Profesional Responsable	√	√
Poder legal conferido a un abogado	√	√	



# Regulaciones Colombia

## Evaluación de seguridad, eficacia y Bioequivalencia

Decreto 843 de 2016 - Por el cual se simplifica el procedimiento para la renovación y modificación de los registros sanitarios de los medicamentos de síntesis química y gases medicinales y se dictan medidas para garantizar la disponibilidad y control de los medicamentos en el país.

Decreto 1782 de 2014 - Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario.

Decreto 677 de 1995 - Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.



# Regulaciones Colombia

## Normas BPM Generales

[Decreto 162 de 2004](#) - “Por el cual se modifica el artículo 3° del Decreto 549 de 2001”

[Decreto 549 de 2001](#) - “Por el cual se establece el procedimiento para la obtención del Certificado de Cumplimiento de la Buenas Prácticas de Manufactura BPM por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos que se importen o produzcan en el país”

[Decreto 677 de 1995](#) - “Por el cual se reglamenta parcialmente el régimen de registros y licencias, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia”

[Resolución 3183 de 1995](#) - “Por la cual se adopta el manual de buenas prácticas de manufactura”

[Decreto 900 de 24 de mayo de 2018](#) - "Por el cual se modifica el artículo 2º del Decreto 549 de 2001, en lo relativo al plazo para presentar una nueva solicitud de certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura"

# Regulaciones Colombia

## Normas BPM Medicamentos de Medicamentos de Síntesis Química

[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”

[Decreto 2086 de 2010](#) - “Por el cual se establece el procedimiento acelerado de evaluación de solicitudes de registro sanitario para Medicamentos por razones de interés público o salud pública y se dictan otras disposiciones”

[Resolución 3028 de 2008](#) - “Por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos y se establecen otras disposiciones”

[Resolución 1087 de 2001](#) - “Por la cual se adopta la Guía de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción Farmacéutica, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura”

# Regulaciones Colombia

## Normas BPM Medicamentos Biológicos

[Resolución 5402 de 2015](#) - “Por la cual se expide el manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos”

[Decreto 1782 de 2014](#) - “Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario”

## Normas BPM Gases Medicinales

[Resolución 2011012580 de 2011](#) - “Por la cual se adopta la guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura que deben cumplir los Gases Medicinales en los procesos de fabricación, llenado, control de calidad, distribución y comercialización”

[Resolución 4410 de 2009](#) - “Por la cual se expide el reglamento técnico que contiene el manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales”

[Resolución 3183 de 2007](#) - “Por la cual se establece un plazo para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales”

# Regulaciones Colombia

## Normas BPL

[Resolución 4620 de 2016](#) - “Por la cual se concede un plazo para la obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y se dictan otras disposiciones”

[Resolución 4058 de 2014](#) - “Por la cual se modifica la Resolución número 3619 de 2013 modificada por la Resolución número 719 de 2014”

[Resolución 719 de 2014](#) - “Por la cual se modifica la Resolución número 3619 de 2013”

[Resolución 3619 de 2013](#) - “Por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, se establece la Guía de Evaluación y se dictan otras disposiciones”

# Regulaciones Colombia

## Normas BPE

[Decreto 780 de 2016](#) - “Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social”. Capítulo 10

[Resolución 444 de 2008](#) - “por la cual se adopta el instrumento de verificación de cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración de preparaciones magistrales y se dictan otras disposiciones”

[Resolución 1403 de 2007](#) - “Por la cual se determina el modelo de gestión del servicio farmacéutico, se adopta el Manual de condiciones esenciales y procedimientos y se dictan otras disposiciones”

## Normas Buenas Practicas de Elaboración de Radiofarmacos (BPER)

[Resolución 2334 de 2017](#) - “Por la cual se modifica la Resolución número 4245 de 2015 en relación con la ampliación de un plazo”

[Resolución 4245 de 2015](#) - “Por la cual se establecen los requisitos para obtener la certificación en Buenas Prácticas de Elaboración de Radiofármacos y se adopta el instrumento para su verificación”

# Regulaciones Colombia

## Registro Sanitario de Medicamentos de Síntesis Química

[Decreto 1505 de 2014](#) - Por el cual se modifica el literal "ñ" del artículo 22 del Decreto 677 de 1995.

[Decreto 426 de 2009](#) - Modifica el literal a del artículo 31 del Decreto 677 de 1995.

[Decreto 162 de 2004](#) - Por el cual se modifica el artículo 3° del Decreto 549 de 2001". En el cual se establecen los requisitos para la aceptación de certificados de otros países.

[Decreto 677 de 1995](#) - Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia" igualmente estipula la exigencia de contar con registro sanitario antes de colocar un producto en el mercado en su artículo 19.

# Regulaciones Colombia

## Registro Sanitario de Medicamentos de Síntesis Química (continuación)

[Ley 9 de 1979](#) - Por la cual se dictan Medidas Sanitarias, denominada Código Sanitario, establece en su artículo 457 que todos los medicamentos y/o productos farmacéuticos que incidan en la salud individual o colectiva necesitan registro sanitario para su importación, exportación, fabricación y venta.

## Registro Sanitario de Medicamentos Biológicos

[Resolución 3690 de 2016 Medicamentos Biológicos](#) - Por la cual se expide la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos.





# Regulaciones Colombia

## Registro Sanitario de Medicamentos Biológicos (continuación)

[Resolución No. 5402 de 2015](#) - Por la cual se expide el manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos.

[Resolución 1606 de 2014](#) - Por la cual se establece lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas.

[Decreto 1782 de 2014](#) - Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario.

[Decreto 677 de 1995](#) - Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.

# Regulaciones Colombia

## Estabilidad

[Resolución No. 3157 de 2018](#) - Por la cual se expide la “Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química”

## Investigación Clínica

[Resolución 2378 de 2008](#) - Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos

# Regulaciones Brasil

## BPM

- RDC 301. Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos



## Diferencias en Requisitos Regulatorios

Las diferencias o brechas en requisitos regulatorios se han estado acortando en los últimos años lo cual se pudo observar en el ejercicio anterior. Hoy en día los grupos de trabajo en los diferentes sectores como el empresarial, regulatorio y médico proporcionan los instrumentos a través de los cuales el mundo acorta las brechas.

- OMS** Organización Mundial de la Salud
- OPS** Organización Panamericana de la Salud
- PIC/S** Convención de Inspección Farmacéutica y Esquema de Cooperación en Inspección
- Red PARF** Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica



# Diferencias en Requisitos Regulatorios

La globalización conlleva a que cada día se estén armonizando grupos de países, regiones, continentes y en algún futuro el mundo entero, por lo que es preciso que existan los instrumentos normativos y regulatorios que contribuyan con los procesos de armonización y a que se garantice la disponibilidad de medicamentos eficaces, seguros y de calidad, en todos los países que comprenden cada grupo.



# Contacto: Belem Rangel



WEBSITE:  
[www.pqegroup.com](http://www.pqegroup.com)



EMAIL  
[b.rangel@gmail.com](mailto:b.rangel@gmail.com)



NÚMERO DE TELÉFONO  
55 4000 5600

# Tendencias en Auditorías de cGMP.

Conocer las principales tendencias en inspecciones, así como los principales procesos evaluados y puntos focales durante la inspección.



# Calidad en el Siglo XXI:

## Crear una Coalición Global (Evitar problemas de interpretación y confiar unos en otros)

- **Continúa expansión de los miembros de PIC/S**
- **Programa de Inspecciones Cooperativas por FDA & EMA en 2011**
- **Incorporación Formal de guías de Calidad ICH a las guías de asesores/inspectores (ambos EU y USA)**
- **OMS adopta guías ICH y PIC/s y emite guías de cumplimiento**

## Combatir Contrabando

- **Requerimientos de Serialización y Agregación – Tamper Evident**

## CONFIABILIDAD EN DATOS

- **Enfoque en Integridad de Datos (Calidad y Producción)**



# Globalización:

nuevos retos para los reguladores

**La Globalización ha cambiado fundamentalmente el panorama económico y de seguridad**

- Avances en los medios de transporte, telecomunicaciones e infraestructura
- Más fabricación a terceros
- Gran complejidad en la cadena de suministros
- Importación proveniente de países con sistemas de regulación menos desarrollados
- Los Sistemas Informáticos y las nuevas tecnologías respaldan cada vez más a todos los Actores de la cadena de suministros.

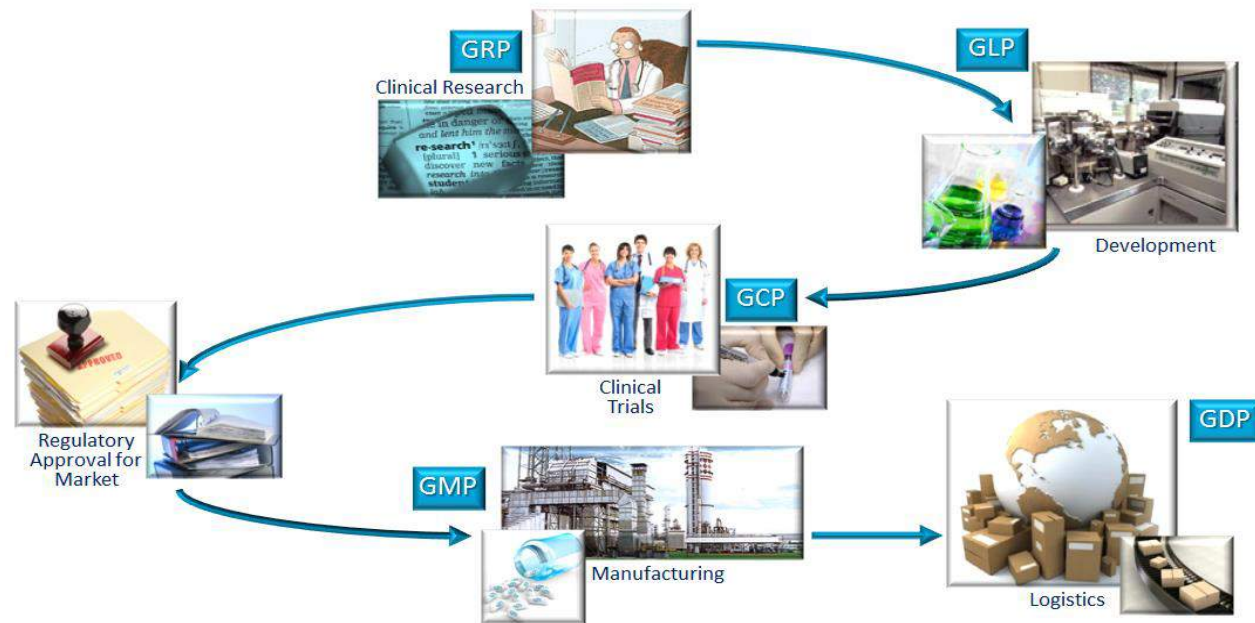
**Todo esto demanda una gran mejora en la manera en que Reguladores/Fabricantes, Distribuidores y Proveedores deben satisfacer con su misión**

# Medicamentos y Calidad:

Un solo punto de vista

## Objetivo de las Buenas Prácticas

Asegurar la Calidad del Producto y la Seguridad del Paciente durante todo el Ciclo de Vida de los productos, desde Investigación y Desarrollo hasta Distribución y/o Retiro



# Armonización de Inspecciones:

**Cada país tiene su propio enfoque y alcance en las inspecciones, dependiendo de:**

- **Adopción o Adaptación de Regulaciones internacionales (OMS) a las leyes nacionales**
- **Leyes locales pre-existentes**
- **Enfoque cultural a las inspecciones y cumplimiento**
- **Claridad en las responsabilidades dentro de los sistemas de Gobierno**
- **Nivel estatal o nacional**
- **Diferentes departamentos gubernamentales**
- **Organismo de inspección Regional o Centralizado**

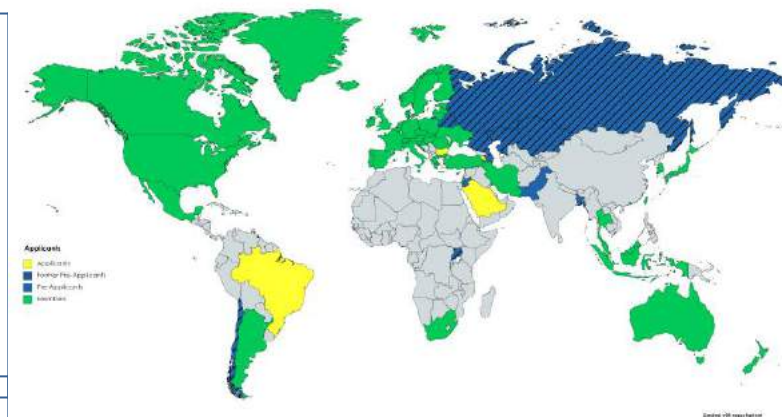
**EQUIPOS DE INSPECCIÓN  
COMPARTIDOS**

**RESULTADOS DE  
INSPECCIONES  
COMIENZAN A  
COMPARTIRSE**



El proceso para crear una coalición global, evitando interpretación subjetiva, confiando unos en otros y confiando en datos está en marcha!

<p>PIC/S membership</p> 	<p><b>Objetivo</b></p> <p>Liderear el desarrollo internacional, implementación y mantenimiento de estándares GMP armonizados junto con sistemas de calidad en los inspectores en el campo de productos medicinales</p>
<p><b>Programa de Inspecciones Cooperativas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2011:</b> Anunciado por FDA &amp; EMA</li> <li>• <b>2012:</b> EMA, Autoridades Miembro y FDA anuncian una evolución del programa para racionalizar las inspecciones GMP</li> <li>• <b>2019: Fin de fase de transición</b></li> </ul>
<p><b>Guías para asesores/ inspectores</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Incorporación formal de las Guías de Calidad ICH a las guías de asesores e inspectores (USA y EU)</b></li> </ul>



[Home](#) > US and EU Regulators Seek to Reduce Pharma Inspections

**US and EU Regulators Seek to Reduce Pharma Inspections**

Sharing un-redacted inspection reports between FDA and EMA may reduce duplicate inspections of facilities.  
 Jun 10, 2018  
 By [Jill Wezalek](#)

As a key step toward reducing the need to inspect every drug production facility in Europe, FDA is looking to share un-redacted inspection reports with trusted European regulatory authorities. More extensive information exchange would help move forward a Mutual Recognition Agreement (MRA) with the European Medicines Agency (EMA), which has been in the works for several years. The aim is to identify facilities with strong records of compliance with GMPs based on inspections by competent local inspectorates.







EU-US MRA



- Acuerdo original desde 1998
- EMA & FDA han trabajado intensamente en auditar y evaluar el sistema de inspecciones mutuamente desde Mayo 2014
- En Junio 2017, la Comisión Europea confirmó que la US FDA **tiene la habilidad, capacidad y procedimientos para ejecutar inspecciones GMP a un nivel equivalente al de EU**
- En Noviembre 2017, la US FDA confirmó la capacidad de ocho miembros de la Comunidad Europea (***Austria, Croacia, Francia, Italia, Malta, España, Suecia y Reino Unido***)
- En Marzo 2018, FDA incluye a más miembros de EU (***República Checa, Grecia, Hungría y Rumanía***)
- En Julio 2019, FDA concluyó la evaluación de los 29 inspectorados de la CE confirmando que se **tiene la habilidad, capacidad y procedimientos para ejecutar inspecciones GMP a un nivel equivalente al de USA**

# Tendencias en Auditorías de cGMP.

PRINCIPALES TEMAS Y OBSERVACIONES EN INSPECCIONES  
REGULATORIAS



## CONTROLES DE LABORATORIO

- CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE EQUIPOS/INSTRUMENTOS DE LABORATORIO
  - Documentación de Proveedor no revisada/ aprobada/ uso pretendido
  - Pruebas de Calificación incompletas, evidencia faltante
- INTEGRIDAD DE DATOS
  - Inyecciones/ Análisis repetidos sin justificación
  - Acceso a Carpetas Raíz
  - Alteración de Archivos
  - Edición de Audit Trail/ No está activo
- GESTIÓN DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN
  - Problemas recurrentes
  - Investigaciones incompletas



## CONTROLES DE LABORATORIO

- VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS
  - Rangos de Validación inadecuados
  - Pruebas incompletas
  - No hay verificación de métodos farmacopéicos
- ANÁLISIS DE LABORATORIO
  - Registros de Análisis Incompletos
  - Falta de evidencia / datos crudos
  - No se siguen procedimientos
- Gestión de Reactivos/ Estándares/ Medios de Cultivo
  - Falta de trazabilidad
  - Promoción de crecimiento incompleta





# GESTIÓN DE RIESGOS

## • IMPLEMENTACIÓN

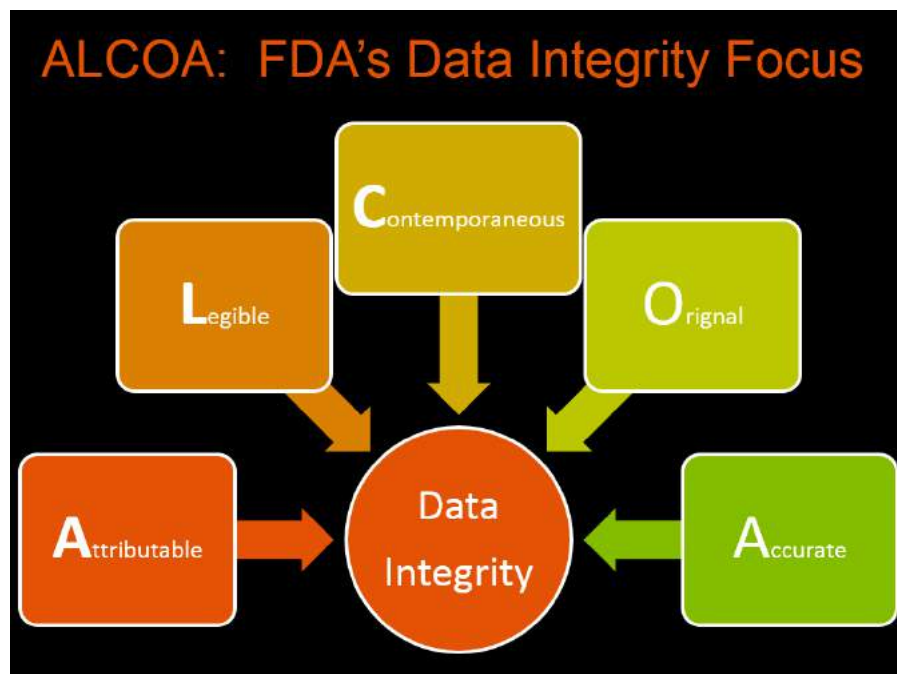
- Falta de Procedimientos
- Herramientas rígidas/ no hay capacitación
- No se sigue el ciclo completo
- No implementado en todos los procesos

## • EVALUACIÓN Y REVISIÓN

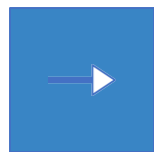
- No se hace revisión de las evaluaciones
- Se mantienen estáticos



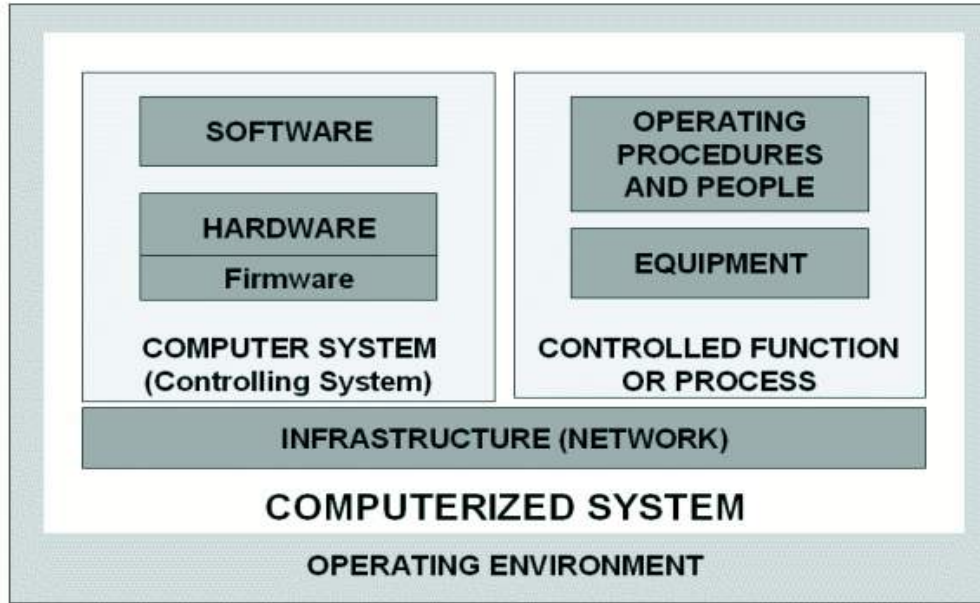
# INTEGRIDAD DE DATOS



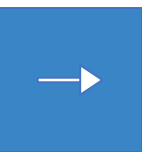
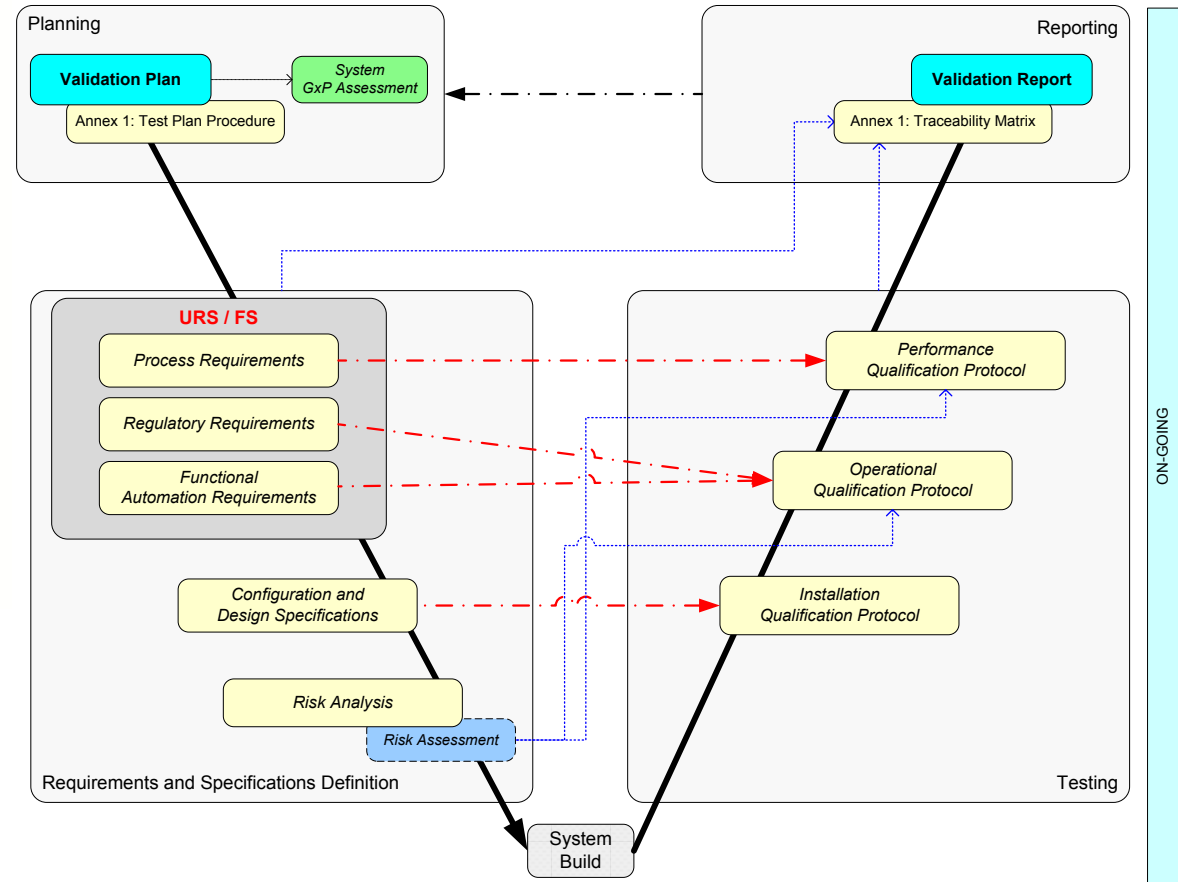
A	Attributable	Who performed the action & when ? If record is changed, who did it & why?	Who did it ? Source Data
L	Legible	Data must be recorded permanently in durable medium and be readable	Can you read it ? Permanent recorded
C	Contemporaneous	Data should be recorded at the time work performed	Was it done in real time..?
O	Original	Is the information an original record or certified true copy..??	Is it original or true copy..?
A	Accurate	No error or editing performed without documented amendments	Is it accurate ?
	Complete	All data including repeat or reanalysis performed on the sample	21 CFR 211.194
	Consistent	Consistent application on data time stamps in expected sequence	Date /time stamps
	Enduring	Recorded on controlled worksheets, laboratory notebooks or media .	Medium used to record data
	Available	Available/accessible for review/audit for the lifetime of the record	For the lifetime of the record



# VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS



(PICS/S - Good Practices For Computerised Systems In Regulated "GxP" Environments)



# VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS

- INVENTARIO DE SISTEMAS
  - Incompleto
  - Sin Evaluación de Riesgo
  - “Invalidables”
  - No se consideran Hojas de cálculo/ Bases de Datos
- VALIDACIÓN
  - Documentación Incompleta
  - Falta de Pruebas Regulatorias
  - Requerimientos de Usuario Incompletos
  - Documentación de proveedor no apropiada para uso pretendido
  - Pruebas de PQ “genéricas”

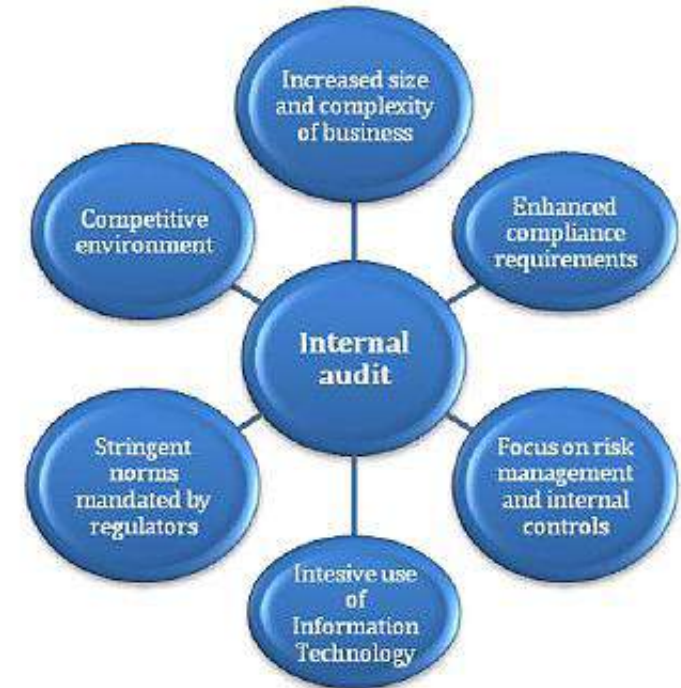
# VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS

- USO
  - No hay manuales/ procedimientos
  - Configuraciones mal gestionadas
  - Usuarios genéricos o no hay niveles de acceso
  - Eliminación de datos/ archivos
- MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO
  - No hay procedimientos
  - Cambios sin evaluación/ documentación
  - Cambios no autorizados
  - No se registran incidentes/ desviaciones



# AUDITORÍA INTERNA

- EJECUCIÓN DE AUDITORÍAS
  - No se cumple con el programa
  - No se generan CAPA / No se cierran
  - No se evalúan todos los procesos
- CALIFICACIÓN DE AUDITORES
  - No independientes
  - No hay registros de Competencia/ Calificación
- PLAN DE AUDITORÍA
  - No creado con base en riesgo
  - No se evalúa la interacción entre procesos



## CASO DE ESTUDIO

Fallas en los controles físicos y lógicos para restringir el acceso a sistemas computarizados únicamente a personal autorizado, así como acceso a estándares registros y procedimientos

### Hallazgos:

- Uso de cuentas de administrador por parte de analistas de forma rutinaria
- Eliminación de datos crudas, archivos de cromatogramas y archivos ya no disponibles para su revisión
- Registros electrónicos que no cumple los requerimientos de CSV
- Falta o fallas en los acuerdos de calidad
- Uso de versión de Archivo de lote obsoleta (version 0)

#### Italian Medicines Agency

Report No: *IT/GMP/NCR/INT/1-2014*

#### STATEMENT OF NON-COMPLIANCE WITH GMP

*Exchange of information between National Competent Authorities (NCAs) of the EEA following the discovery of serious GMP non-compliance at a manufacturer<sup>1</sup>*

#### Part 1

Issued following an inspection in accordance with :  
Art. 111(7) of Directive 2001/83/EC as amended

The competent authority of Italy confirms the following:

The manufacturer: *SRI KRISHNA Pharmaceuticals Ltd.*

Site address: *Unit II - A-35, IDA, Nacharam, Hyderabad, Andhra Pradesh, 500 076, India*

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on *2014-12-04*, it is considered that **it does not comply with the Good Manufacturing Practice** requirements referred to in

- The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC

<sup>1</sup> The statement of non-compliance referred to in paragraph 111(7) of Directive 2001/83/EC and 80(7) of Directive 2001/82/EC, as amended, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

# CASO DE ESTUDIO

## Sistema de Calidad Farmacéutico deficiente en áreas de Calificación, Validación e Integridad de Datos

### Hallazgos:

- Falta de calificación ambiental en áreas de manufactura asépticas
- Falta de calificación de equipos críticos (autoclaves, despirogenizadores, liofilizadores, analizador de integridad de filtros)
- Equipo de QC no calificado y DI no asegurada
- Liberación de lote sin revisión del archivo

Italian Medicines Agency

Report No. *IT/001NGS/2018*

### STATEMENT OF NON-COMPLIANCE WITH GMP

Exchange of information between National Competent Authorities (NCAs) of the EEA following the discovery of serious GMP non-compliance at a manufacturer<sup>1</sup>

#### Part 1

Issued following an inspection in accordance with :  
Art. 111(7) of Directive 2001/83/EC as amended  
Art. 15 of Directive 2001/20/EC

The competent authority of Italy confirms the following:  
The manufacturer: *BIOMEDICA FOSCAMA GROUP S.P.A.*  
Site address: *VIA MORELENSE 87, FERENTINO (FR), 03013, Italy*

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on *2018-10-10* , it is considered that it does not comply with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in

- The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC
- The principles of GMP for active substances referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC .



## TENDENCIAS

- Revisión de botes de basura en búsqueda de registros regulados dentro y fuera de la planta, encontrando:
  - Tickets de balanzas
  - Reportes de análisis
  - Hojas de cálculo no consideradas parte del archivo de lote pero con información GMP
  - Documentos de Calidad (procedimientos)
  - Documentación de Validación que se había “extraviado” de la carpeta
- Revisión de correo electrónico en búsqueda de envío de datos o documentos de Calidad
- Revisión de Sistemas Computarizados buscando potenciales violaciones a la Integridad de Datos
  - Audit Trail
  - Datos eliminados (papelera de reciclaje)
  - Cambio de Hora/ Zona Horaria
  - Datos crudos no resguardados



Ricardo García  
PQE Site QA & Compliance  
Project Manager



- G.K. Chesterton (1874-1936)

It isn't that they can't see the solution, It is that they can't see the problem.



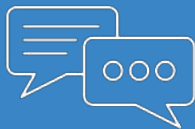
# Contacto



[www.PQEGroup.com](http://www.PQEGroup.com)



[r.garcia@pqegroup.com](mailto:r.garcia@pqegroup.com)



+52 55 4000 5600  
Skype: pqe-r.garcia

# Encuentro comercial y regulatorio para el sector farmacéutico de Colombia y Brasil

Jornada Farma Veterinaria

Aspectos regulatórios Brasil — Byron Grieco M. Silva - Consultor



# Agenda

Landmarks da área regulatória oficial de Brasil – MAPA (estabelecimento e planta de manufatura).

Normas gerais e específicas para produtos farmacêuticos de uso veterinário

Normas técnicas para produtos biológicos e de diagnóstico

Novas diretivas e conceitos a considerar para preparação de documentação de registro

# Landmarks de área de produtos veterinários

**Decreto-Lei 467 (13/02/69): Regra geral de regulação do setor de produtos veterinários.**

Atualizada em 2012

**Decreto 5.053/2004: Detalhamento de todo o funcionamento da área de produtos veterinários, incluindo normas de estabelecimento, produtos, exceções, irregularidades e punições a empresas e profissionais.**

Atualizada em 2016 (Decreto 8.840/16).

Normas gerais para habilitação de estabelecimentos:

- Instrução Normativa 13/2003: Norma de Boas Práticas de Fabricação (GMP) para estabelecimentos no Brasil e exterior.
- Instrução Normativa 4/2006 - Diretrizes para inspeção de estabelecimentos fabricantes de produtos de uso veterinário no Exterior.

Normas gerais de produtos que são empregadas em diferentes categorias:

- Portaria 74/96: Roteiro de registro de produtos farmacêuticos e biológicos (harmonizado com Mercosul).
- Instrução Normativa 15/2005: Normas para estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos de uso veterinário (Brasil: Zona Climática IV).
- Instrução Normativa 26/2005: Normas para fabricação de partidas-piloto e estudos adicionais para geração de dados de registro de produtos.
- Instrução Normativa 23/2016: Alterações pós-registro de produtos farmacêuticos e biológicos de uso veterinário.

**IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS REGULADO EM NORMA ESPECÍFICA (procedimentos e exigências de documentação técnica e sanitária).**

## Normas de produtos farmacêuticos de uso veterinário

- Portaria 48/1997: Produtos antiparasitários
- Instrução Normativa 11/2005 - Regulamento de farmácia de manipulação de produtos veterinários.
- Instrução Normativa 26/2009: Produtos antimicrobianos.
- Instrução Normativa 54/2018 - Regulamento técnico: Aditivos Antimicrobianos Melhoradores de Desempenho e Aditivos Anticoccidianos administrados via alimentação animal.
- Instrução Normativa 55/2018 – Altera Instrução Normativa nº 35/2017: Produtos veterinários sujeitos ao controle especial.

**CONSULTAS PÚBLICAS EM CURSO PARA ATUALIZAÇÃO DE DIVERSAS NORMAS TÉCNICAS.**

**ATUALIZAÇÃO DE DIVERSOS MARCOS REGULATÓRIOS, EM CUMPRIMENTO DA AGENDA REGULATÓRIA 2020-2021 (Portaria 277/2020).**

<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1>

## Normas de produtos biológicos de uso veterinário

- Portaria 228/1988 – Instruções para produção e controle de vacinas e soro anti-rábico para uso veterinário.
- Portaria 49/1997 – Regulamento técnico: vacinas contra o carbúnculo sintomático, a gangrena gasosa, a enterotoxemia e o tétano.
- Instrução Normativa 15/2004 – Regulamento técnico: vacina e antígenos para brucelose.
- Instrução Normativa 07/2006 – Regulamento técnico: vacinas e diluentes para uso na avicultura.
- Instrução Normativa Interministerial MAPA/MS 31/2007 – Regulamento técnico: vacina contra a leishmaniose visceral canina.
- Instrução Normativa 04/2008 - Normas técnicas para produtos para diagnóstico de doenças dos animais.
- Instrução Normativa 28/2017 – Regulamento técnico: Tuberculina.
- Instrução Normativa 11/2018 – Regulamento técnico: vacinas contra a febre aftosa.

### + NORMAS SANITÁRIAS ESPECÍFICAS PARA ENFERMIDADES CRÍTICAS

<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1>



## Normas Gerais com impacto positivo sobre setor regulatório

### **Lei 13.874/2019 – Declaração de Direitos de Liberdade Econômica**

- Simplifica normas em toda a legislação brasileira, retirando exigências ou estabelecendo parâmetros para conclusão de processos administrativos.

### **Portaria 43/2020 – Define prazos máximos para análise e emissão de registro de estabelecimentos e produtos veterinários:**

- Registro de estabelecimento importador e comercialização: Máximo 180 dias
- Registro de estabelecimento fabricante: Máximo 270 dias
- Registro de produto veterinário (qualquer tipo): Máximo 720 dias

***Válido para processos apresentados a partir de 01/09/2020.***

## Pontos a observar para preparação de documentação para registro no Brasil

- Cada produto deve dispor de sua documentação própria, para os estudos de estabilidade e clínicos (segurança, eficácia e resíduos).
- Estudos de eficácia para antimicrobianos e antiparasitários devem ser feitos obrigatoriamente no Brasil, para contemplar isolados locais (resistência).
- Estudos de segurança devem contemplar espécies e categorias animais para os quais o mesmo é indicado e prescrito.
- Se os dados de farmacocinética de antimicrobianos estiverem disponíveis, pode ser avaliado o estudo somente de MIC em laboratório credenciado no MAPA.
- Padrões para período de retirada de produtos para animais de produção: atendem às normativas internacionais (Codex Alimentarius) e validados pela Anvisa.

## Pontos a observar para preparação de documentação para registro no Brasil

- Prioridade de análise: legislação específica que permite que empresa apresente racional e diferenciais de produto para avaliação prioritária (roteiro e procedimentos específicos).
- Produtos biológicos (vacinas e kits para diagnóstico usando reação antígeno-anticorpo): também podem ser avaliados com base na legislação específica de programas sanitários.
- Qualquer produto que possua Organismo Geneticamente Modificado será obrigatoriamente avaliado também pela Comissão Técnica Nacional de Biosegurança (CTNBio).
- Produtos para animais de companhia: se a documentação for robusta, pode ser solicitada análise para emissão de licença provisória – 6-8 meses para submissão da documentação completa (não válido para produtos antimicrobianos e antiparasitários). Análise segue ritmo normal do MAPA.

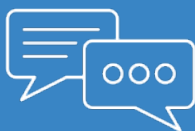
# Contacto



[www.vetaffairs.com.br](http://www.vetaffairs.com.br)



[\*\*byron.silva@vetaffairs.com.br\*\*](mailto:byron.silva@vetaffairs.com.br)



**+55 11 5531 7272**  
**+55 11 98241 5141**

# Encuentro comercial y regulatorio para el sector farmacéutico de Colombia y Brasil

Jornada Farma Veterinaria



# REGISTRO PRODUCTOS BIOLOGICOS VETERINARIOS EN COLOMBIA

MARCO REGULATORIO

EVALUACION INICIAL

PUNTOS CRITICOS

DOCUMENTACION

# REGISTRO BIOLÓGICOS VETERINARIOS COLOMBIA

- Resolución 1056 de 1996.



# REGISTRO BIOLÓGICOS VETERINARIOS COLOMBIA

- Viabilidad de vacuna: Enfermedad y cepas
- Registro de empresas o representantes
- Finalidad de Revisión ICA: Inocuidad, eficacia y seguridad.



# REGISTRO BIOLÓGICOS VETERINARIOS COLOMBIA

- Origen e historia de la semilla, métodos de inactivación o atenuación, pasajes, identificación.
- Pruebas de virulencia, seguridad, inocuidad
- Estabilidad, Título al final de vida útil: 3 lotes, % pérdida, homogeneidad, tiempos.
- OMG: Origen, mecanismo, donante, vehículo, ambiente.

# REGISTRO BIOLÓGICOS VETERINARIOS COLOMBIA

## DOCUMENTACION

- CLVs, BPM: Aclarar Registro provisional
- Virtualidad: SIMPLIFICA
- Farmacovigilancia. Res 10204 de 2017

# German A. Carrillo, MV Esp



[germanaugusto@hotmail.com](mailto:germanaugusto@hotmail.com)



+57 310 2057881

# Normatividad ICA registro de medicamentos veterinarios

Jornada Farma Veterinaria



En Colombia la entidad sanitaria y regulatoria para el registro de insumos veterinarios y agrícolas es el ICA.

Entidad adscrita al MADR.



# Agenda

Resolución ICA 62542

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS VICH

Resolución ICA 1056

# Resolución ICA 62542 “Registro de medicamentos de uso veterinario”.

## Nivel de exigencia mayor.

### Inscripción de un representante en Colombia.

#### Requisitos NUEVO REGISTRO:

Llenado de la forma ICA 3-1333. –Información del elaborador, elaborador por contrato e importador.

Estudios de depleción o bioequivalencia para tiempo de retiro.

Fórmula CC completa.

Método de elaboración completo.

Metodologías analíticas de principios activos (Validaciones).

Estudio de estabilidad (acelerado o por envejecimiento natural).

# Resolución ICA 62542 “Registro de medicamentos de uso veterinario”.

## Nivel de exigencia mayor.

### Requisitos NUEVO REGISTRO:

Justificar el uso del protocolo y las condiciones del estudio (Colombia Zona climática IVb, Acelerada: 2 lotes. Natural: 3 lotes).

Artes de rotulados de comercialización.

Documentación especial: Certificado de marca, CLVs y/o certificados de BPMs, Cartas de autorización.

Información técnico-científica.

Recibo de pago ICA.



# BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS VICH GL9

Propende por la estandarización internacional de calidad, ética y científica para el diseño, realización, monitorización, auditoría, análisis y redacción de informes sobre estudios clínicos para la evaluación de productos veterinarios.

## Principios:

- Bienestar animal.
- Efectos en el entorno.
- Personal del estudio.
- Residuos en productos comestibles.

## BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS VICH GL9

El personal involucrado en la realización del estudio debe contar con cualificación de educación, formación y experiencia.

La garantía de calidad en cada etapa del estudio es un insumo fundamental.

### 3 participantes fundamentales:

Investigador, monitor y promotor.

# BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS VICH GL9

Informe final del estudio:

- ✓ Título de identificación del estudio.
- ✓ Objetivos del estudio.
- ✓ Nombres, cualificaciones y funciones desempeñadas por todo el personal involucrado en funciones claves del estudio.
- ✓ Identificación del emplazamiento(s) donde se realizó el estudio.
- ✓ Fechas claves del estudio.
- ✓ Materiales y métodos:
  - ❖ Diseño.
  - ❖ Selección e identificación de los animales.
  - ❖ Manejo y alojamiento de los animales.
  - ❖ Destino del animal.

## BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS VICH GL9 (cont.)

- ❖ Tratamientos.
- ❖ Procedimientos del estudio.
- ❖ Métodos estadísticos.
- ❖ Resultados y evaluación.
- ❖ Conclusiones.
- ❖ Elementos administrativos y de conformidad.
- ❖ Información adicional.

El promotor es el responsable de presentar el informe final del estudio.

# DETERMINACIÓN DEL TEJIDO DIANA

Estudios de depleción en leche.

Estudios de depleción en carne.

Estudios de bioequivalencia.

Estudios de eficacia y seguridad. Moléculas innovadoras.

Se aceptan referencias internacionales.

Una autoridad nacional puede determinar particularidades.

**Sistema de Farmacovigilancia: Resolución ICA 10204 de 2017.**

¿Registros provisionales?.

# PROHIBICIÓN EN EL REGISTRO, COMERCIALIZACIÓN Y USO DE ALGUNAS MOLÉCULAS.

**Mezclas de los siguientes componentes: Antimicrobianos, antiparasitarios, analgésicos y anabólicos con vitaminas y aminoácidos.**

**Polimixina B (Colistina).**

**Nitrofuranos de uso oral.**

**Dietil Estil Bestrol.**

**Verde malaquita.**

**Violeta de Genciana.**

# Resolución ICA 1056 “Por medio de la cual se dictan disposiciones para el registro de insumos veterinarios”.

## Requisitos NUEVO REGISTRO:

Carta de presentación y solicitud.

Información general del producto.

Fórmula CC.

Método de elaboración completo.

Metodologías analíticas.

Estudio de estabilidad.

Artes de rotulado de comercialización.

Documentación especial: Cert. BPMs, CLVs, Carta de autorización.

# Resolución ICA 1056 “Por medio de la cual se dictan disposiciones para el registro de insumos veterinarios”.

## Requisitos NUEVO REGISTRO:

Certificado de clasificación toxicológica (Si aplica).  
Información técnica.

## Modificaciones de LV:

Realizar solicitud según corresponda y justificarla debidamente.



# CONVERSATORIO

## Estudios de bioequivalencia y pruebas de seguridad.

## Estudios de bioequivalencia:

Genéricos: “La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuo uso clínico”.

EMEA

Especialidad de referencia: Medicamento innovador resultante de un proceso largo y costoso de investigación y desarrollo.

## Estudios de bioequivalencia:

Molécula debe haber sido liberada (patente vencida).

Molécula debe ser autorizada por su uso en el territorio.

Preferentemente la original.

Los estudios de bioequivalencia se utilizan como herramienta para demostrar que un medicamento genérico, tiene la misma eficacia terapéutica de un medicamento innovador o de referencia. Deben contener la misma fórmula concentración de p.a y la misma formulación.

## Estudios de bioequivalencia (cont):

Se basan en que un mismo individuo, un mismo principio activo contenido en dos medicamentos similares (genérico y el de referencia) se absorbe en igual cantidad y velocidad en sangre, irá al sitio donde ejerce su función en una concentración similar.

Para comprobarlo se deben medir en tiempos distintos las concentraciones en sangre de un principio activo para la formulación genérica y la de referencia, para luego determinar el comportamiento cinético mediante un análisis estadístico.

## Estudios de seguridad:

Se utilizan para determinar la seguridad de un preparado farmacéutico en la especie propuesta bajo las condiciones de uso propuestas. Puede extenderse si se desea para determinar los efectos de una sobredosis o de un tratamiento extendido.

Dependiendo de lo que se desea se puede buscar determinar uno o más parámetros:

Embriotoxicidad, fetotoxicidad, carcinogenicidad, discrasia sanguínea, teratogenia, etc.

# Diego Felipe Calderón Yepes, MV



<https://www.linkedin.com/in/dfcymv>



Diego.felipec@gmail.com



+57 3167468552