



AUDITORÍAS A PROVEEDORES

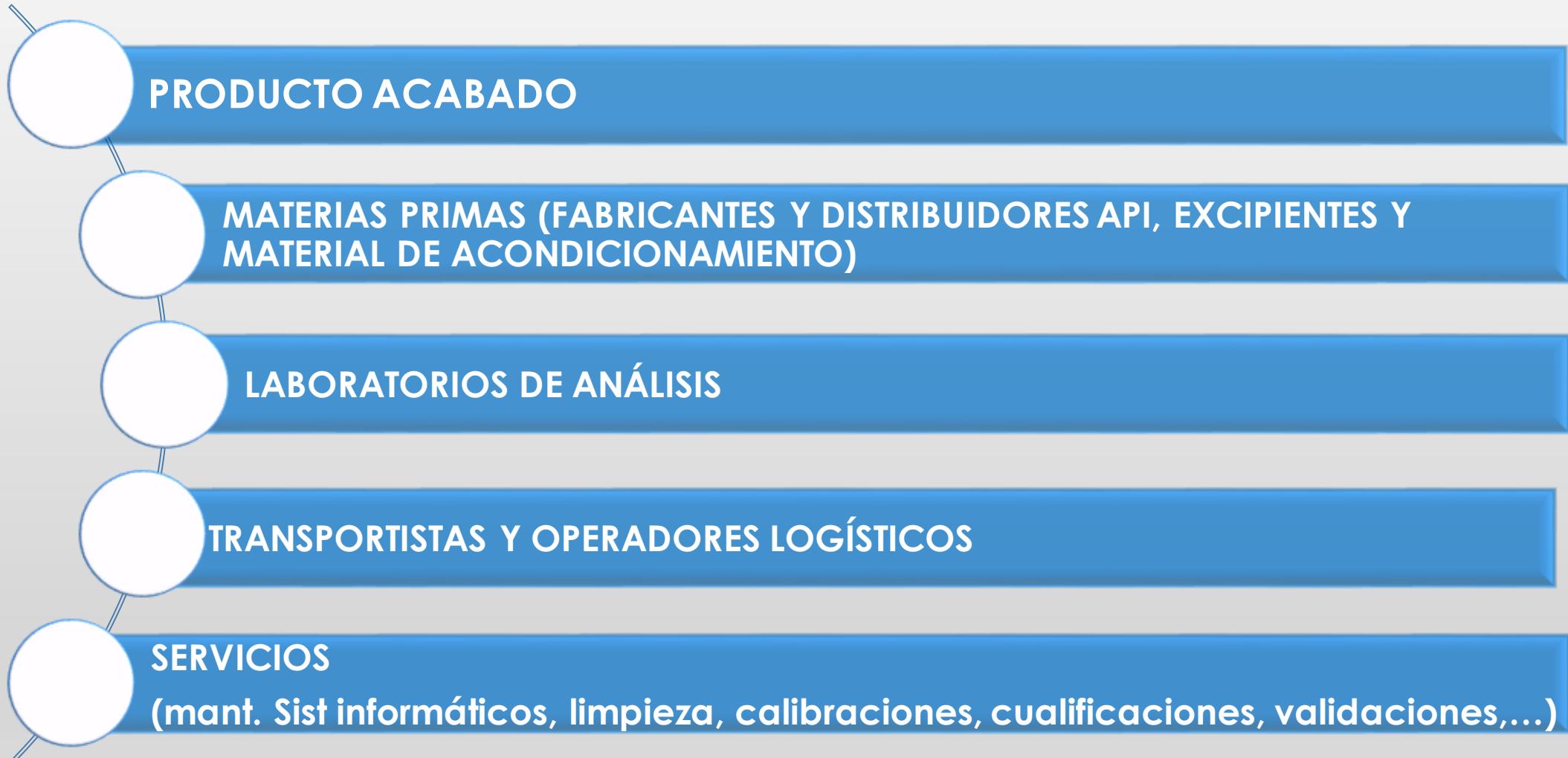
M^a Luisa De Las Heras

Tertulias con los amigos del profesor Dr. Salazar , 7 de Junio de 2018

SUMARIO

- ❖ PROVEEDORES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
- ❖ ¿POR QUÉ AUDITAMOS A LOS PROVEEDORES?
- ❖ ESCENARIO
- ❖ APLICACIÓN PRÁCTICA: ELABORACIÓN ANÁLISIS DE RIESGOS
EJECUCIÓN PROGRAMAS AUDITORIAS
- ❖ EJEMPLO PRÁCTICO: EJECUCIÓN AUDITORIA
- ❖ TRENDING TOPICS EN LA REALIZACIÓN DE AUDITORÍAS
- ❖ FDA WARNING LETTERS
- ❖ BIBLIOGRAFÍA

PROVEEDORES



¿POR QUÉ AUDITAMOS A LOS PROVEEDORES?

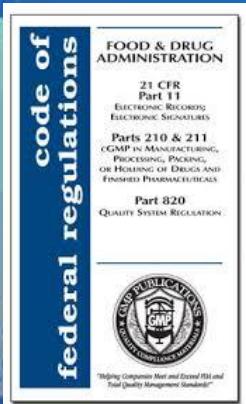
REQUERIMIENTO
REGULATORIO

CONOCIMIENTO DEL
PROVEEDOR Y DEL PRODUCTO

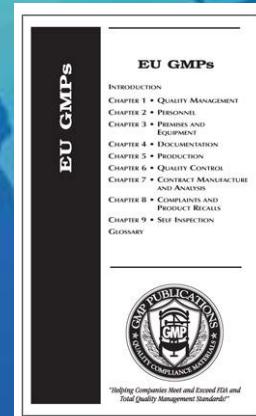
REQUERIMIENTOS REGULATORIOS... POR PARTE DE QUÉ AUTORIDADES?



REQUERIMIENTOS REGULATORIOS...2 ESCUELAS “BÁSICAS”



US-GMP



EU-GMP



CONOCIMIENTO DEL PROVEEDOR Y DEL PRODUCTO

- ✓ Verificar *in situ* su competencia a nivel de **capacidad** y de **sistema de calidad**.
- ✓ Conocer el proceso en el que se fabrica nuestro producto para verificar cuáles son los **puntos críticos** y de qué forma el proveedor los tiene **controlados**



REDUCCIÓN DE COSTES

Reducción de **muestreos y controles, tiempos de análisis, desviaciones, reclamaciones**

ESCENARIO

- ❖ Elevado **número de proveedores** y la **diversidad de origen**
- ❖ Los **recursos humanos y económicos** son **limitados** frente a unas exigencias crecientes
- ❖ Deben utilizarse los recursos disponibles para **garantizar el cumplimiento GMP** lo que implica **garantizar la ausencia de riesgos para el paciente**



Elaboración de los **programas de auditorías basados en la EVALUACIÓN DE RIESGOS**

FRECUENCIA DE AUDITORIA

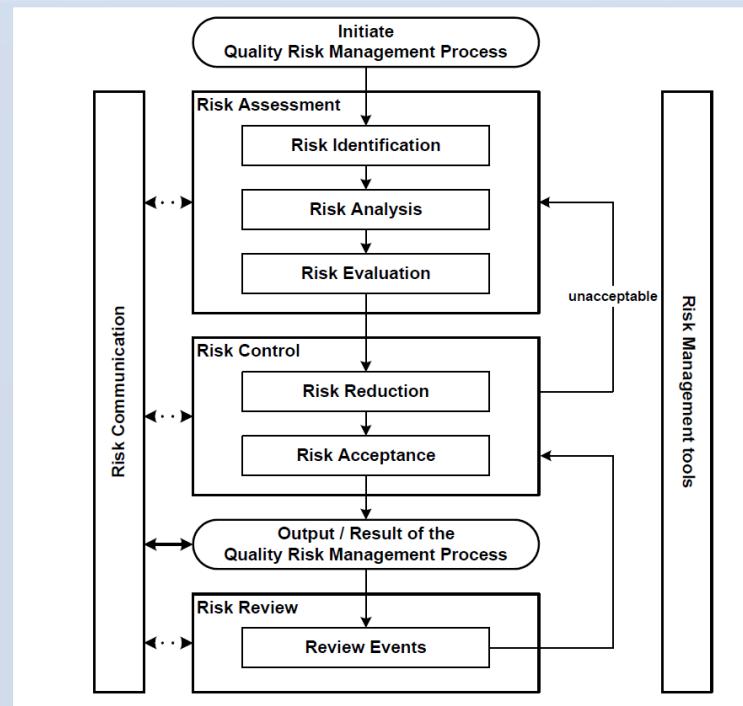
La frecuencia debe estar basada siempre en un ANÁLISIS DE RIESGOS (AR).

Auditorías	Frecuencia legislación	Frecuencia propuesta	Legislación de referencia
Fabricantes producto acabado	----	Max 5 años basado en AR	----
Fabricantes API / Distribuidores API	3 años > 3 años basado en AR	3 años > 3 años basado en AR y un max 5 años	- Real Decreto 782/2013, de 11 octubre, sobre distribución de medicamentos (Art 24) - EUGMP. Parte I, Cap 5.29 (AR)
Fabricantes intermedios de API	----	3 años > 3 años basado en AR y un max 5 años	- QP's declaration concerning GMP compliance of API manufacture and intermediates.
Proveedores excipientes	Basado en AR	Basada AR	- Real Decreto 782/2013, de 11 octubre, sobre distribución de medicamentos - EUGMP. Parte I, Cap 5.29
Material acondicionamiento	----	Basada AR	No legislación pero recomendación audit inicial material acondicionamiento primario

ANÁLISIS DE RIESGOS (1/2)

GUÍAS PARA LA ELABORACIÓN DE ANÁLISIS DE RIESGOS

- ICH Q9
 - Anexo 20
 - EUGMP



ANÁLISIS DE RIESGOS (2/2)

GUÍAS PARA LA ELABORACIÓN DE ANÁLISIS DE RIESGOS

- **API's:**
“Un exemple de l'aplicació de l'anàlisis de riscos en la planificació de les auditòries a fabricants/proveïdors de principis actius farmacèutics” publicado por la Generalitat de Catalunya: departamento de salut (Març 2007).
- **Excipientes:**
Guideline del 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)

ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A FABRICANTES DE PRODUCTO ACABADO, API'S E INTERMEDIOS DE API'S. APlicación Práctica I (1/4)

RIESGOS ASOCIADOS AL FABRICANTE

- **F-A. Situación:** fabricantes incluidos en la Autorización de comercialización y con Acuerdos Técnicos disponibles:
 - Activos
 - Inactivos
- **F-B. Tipo de proveedor:**
 - Fabricante
 - Liberador UE
 - Subcontratado
- **F-C. Origen del proveedor:**
 - Países UE
 - Países no UE
- **F-D. Planta monoproducto**

ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A FABRICANTES DE PRODUCTO ACABADO, API'S E INTERMEDIOS DE API'S. APlicación Práctica I (2/4)

RIESGOS ASOCIADOS AL PRODUCTO

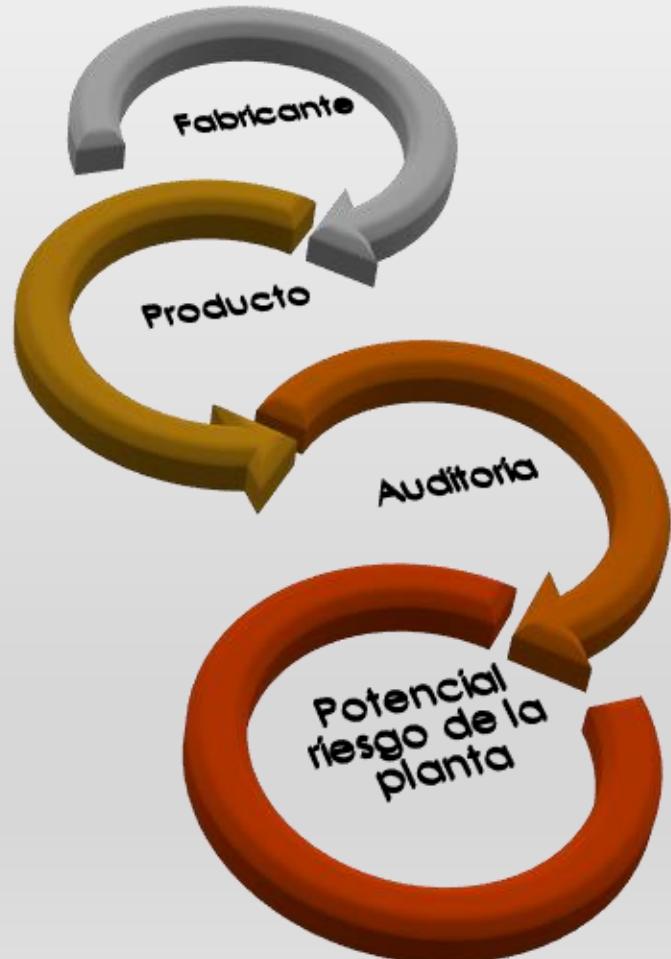
- **F-E. Criticidad de la forma farmacéutica final:**
 - Estéril / Colirios
 - Oral
 - Tópico
- **F-F. Condiciones de conservación**
- **F-G. Retiradas**
- **F-H. Nº Reclamaciones**

ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A FABRICANTES DE PRODUCTO ACABADO, API'S E INTERMEDIOS DE API'S. APlicación Práctica I (3/4)

RIESGOS ASOCIADOS A LA AUDITORÍA

- **F-I. Fecha última auditoría:**
 - No auditado nunca
 - Auditado fuera del periodo establecido
 - Auditado dentro del periodo establecido
- **F-J. Nueva forma farmacéutica / API / intermedio**
- **F-K. Resultado última auditoría:** con desviaciones significativas en la anterior auditoría

ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A FABRICANTES DE PRODUCTO ACABADO, API'S E INTERMEDIOS DE API'S. APlicación Práctica I (4/4)

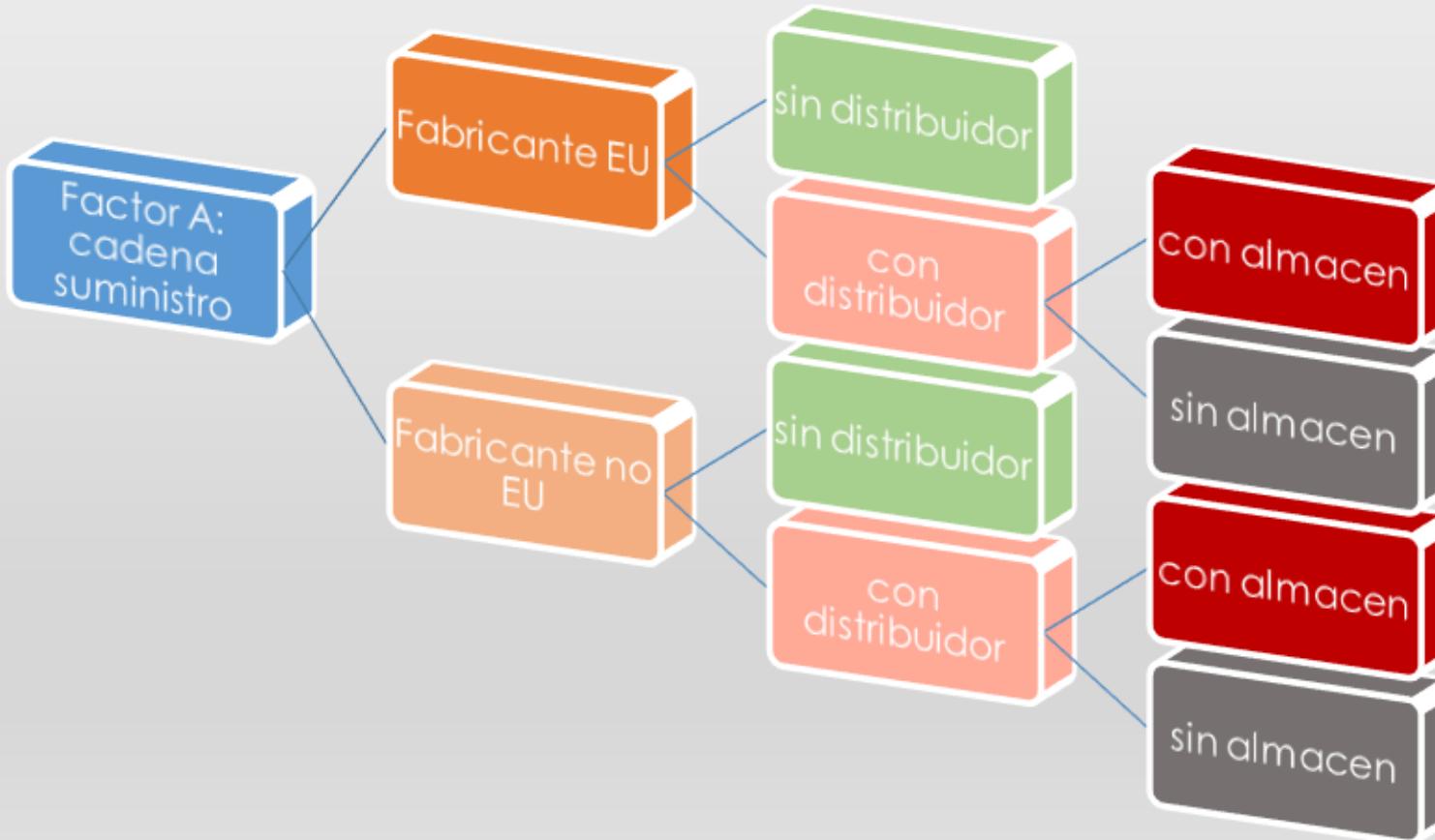


CÁLCULO DEL RIESGO NOP: NÚMERO DE ORDEN DE PRIORIZACIÓN

NOP = [nº ponderación* factor A + nº poderación*factor B + etc.....]

Tras la aprobación del programa, se ha de garantizar ejecutar auditoría a nuevos fabricantes surgidos durante el año o fabricantes con incidencias surgidas durante el año.

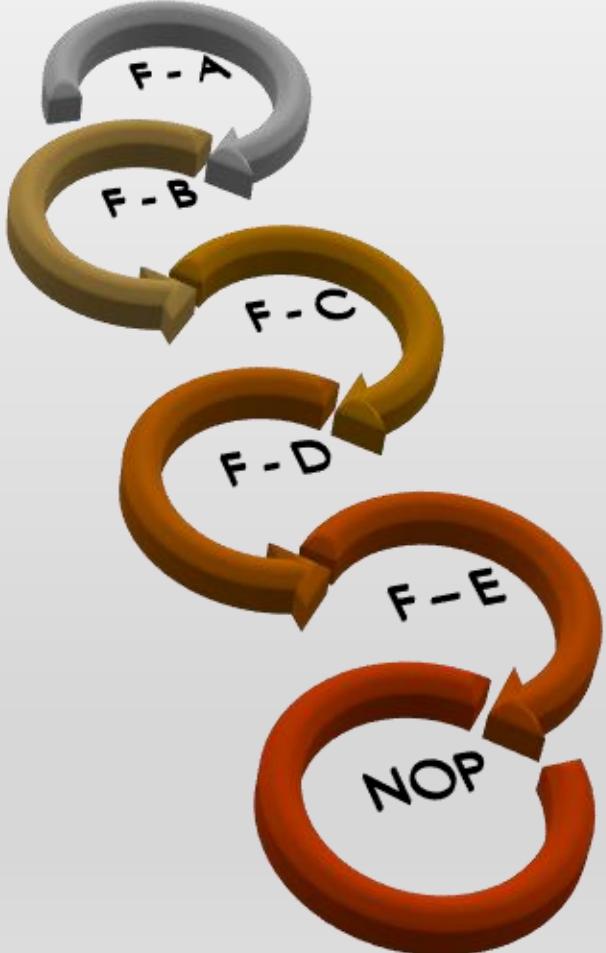
ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A DISTRIBUIDORES DE API. APLICACIÓN PRÁCTICA II (1/3)



ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A DISTRIBUIDORES DE API. APLICACIÓN PRÁCTICA II (2/3)



ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A DISTRIBUIDORES DE API. APLICACIÓN PRÁCTICA II (3/3)



CÁLCULO DEL RIESGO
NOP: NÚMERO DE ORDEN DE PRIORIZACIÓN

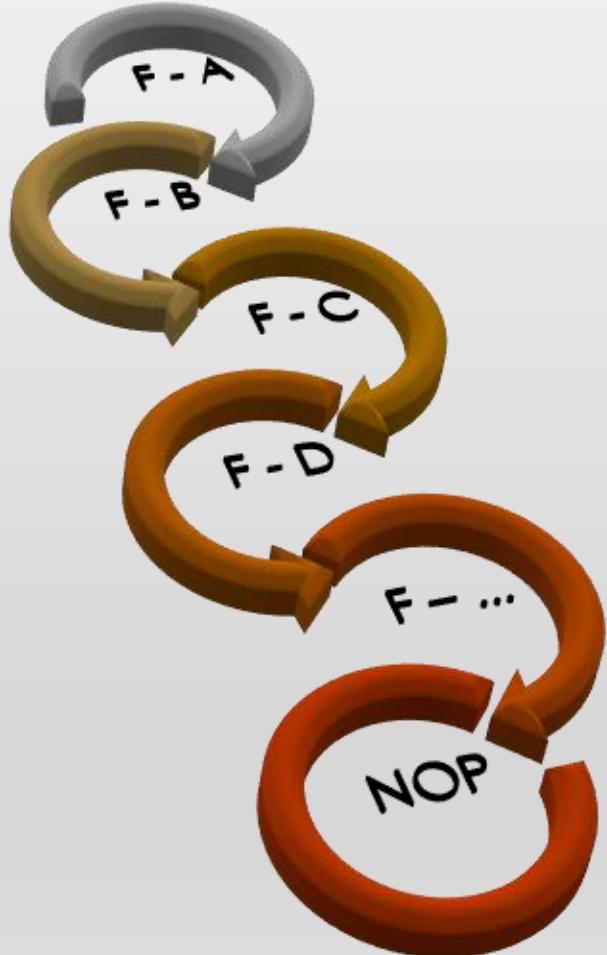
$$\text{NOP} = [\text{nº ponderación * factor A} + \text{nº ponderación * factor B} + \text{etc.....}]$$

Aparición de nuevos distribuidores de APIs durante el año, se incluyen en el análisis de riesgos, y se valora incorporarlos en el programa de auditorías, en función del resultado del análisis de riesgos.

ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA AUDITORÍAS A FABRICANTES Y MANIPULADORES DE EXCIPIENTES. APLICACIÓN PRÁCTICA III (1/2)



ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA AUDITORÍAS A FABRICANTES Y MANIPULADORES DE EXCIPIENTES. APLICACIÓN PRÁCTICA III (2/2)

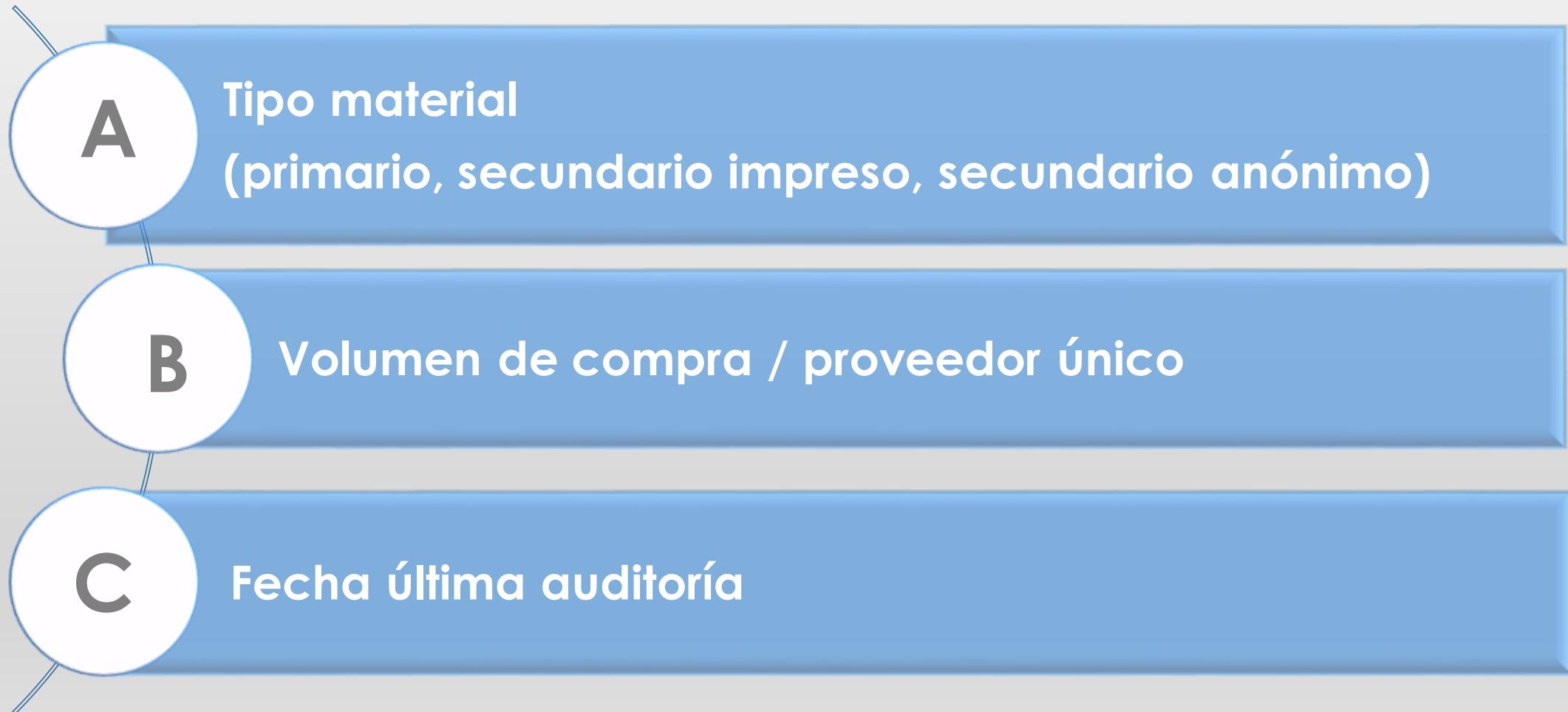


CÁLCULO DEL RIESGO
NOP: NÚMERO DE ORDEN DE PRIORIZACIÓN

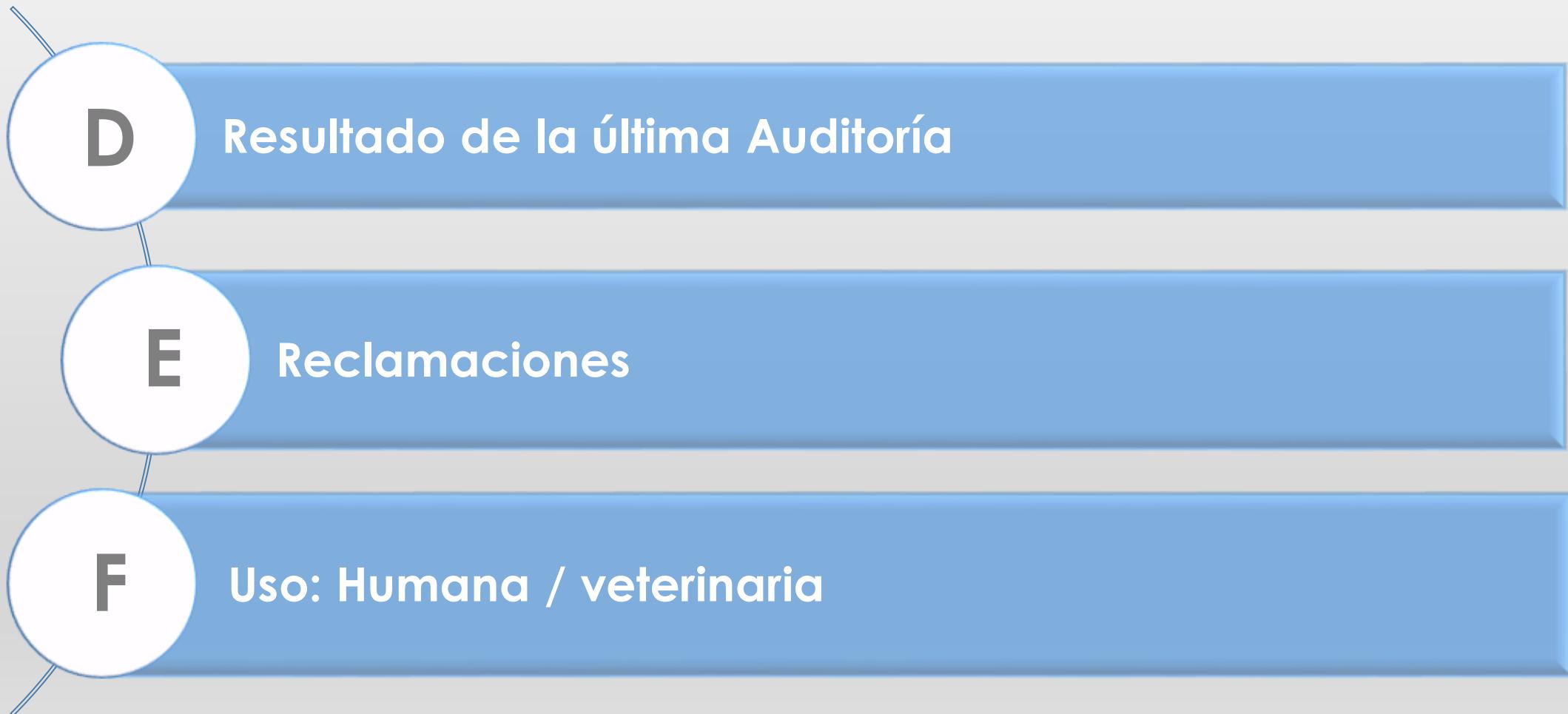
NOP = [nº ponderación * factor A + nº ponderación * factor B + etc.....]

Aparición de nuevos fabricantes y manipuladores de excipientes durante el año, se incluyen en el análisis de riesgos, y se valora incorporarlos en el programa de auditorías, en función del resultado del análisis de riesgos.

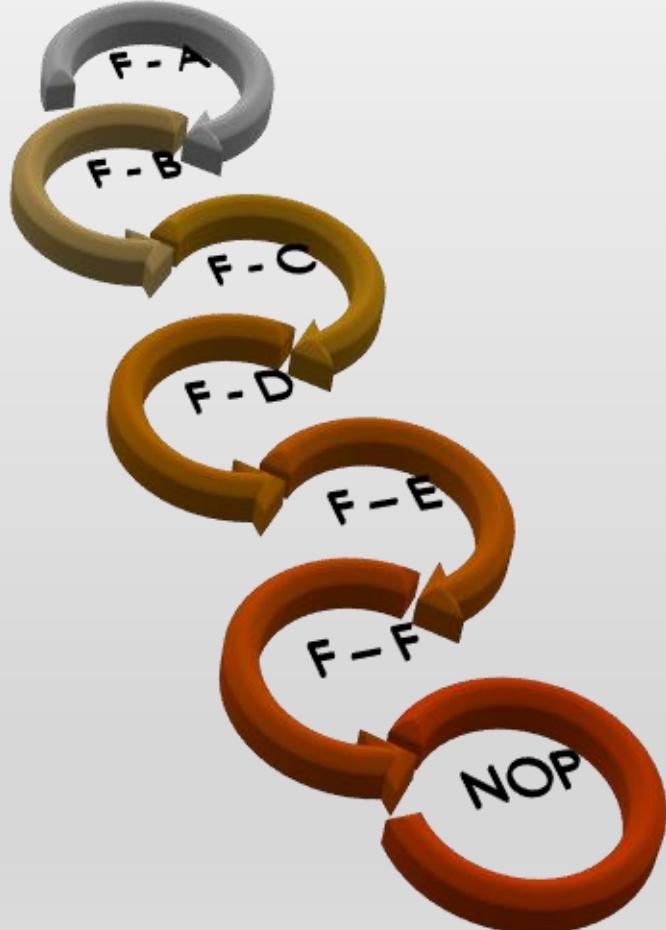
ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A FABRICANTES MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO (1º Y 2º). APLICACIÓN PRÁCTICA IV (1/3)



ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A FABRICANTES MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO (1º Y 2º). APLICACIÓN PRÁCTICA IV (2/3)



ANÁLISIS DE RIESGOS PROGRAMA ANUAL AUDITORÍAS A FABRICANTES MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO (1º Y 2º). APLICACIÓN PRÁCTICA IV (3/3)



CÁLCULO DEL RIESGO
NOP: NÚMERO DE ORDEN DE PRIORIZACIÓN

NOP = [nº ponderación * factor A + nº ponderación * factor B + etc.....]

Aparición de nuevos proveedores durante el año, se incluyen en el análisis de riesgos, y se valora incorporarlos en el programa de auditorías, en función del resultado del análisis de riesgos.

TIPOS DE AUDITORIAS

“SECOND PARTY AUDITS”

auditorías realizadas al proveedor / fabricante
por la compañía del usuario

“THIRD PARTY AUDITS”

auditorías realizadas al proveedor / fabricante
por una organización independiente
contratada por el usuario



- ✓ Evaluación en profundidad del contratado
- ✓ Contrato firmado con el contratado
- ✓ Bases establecidas, para realización de auditorías

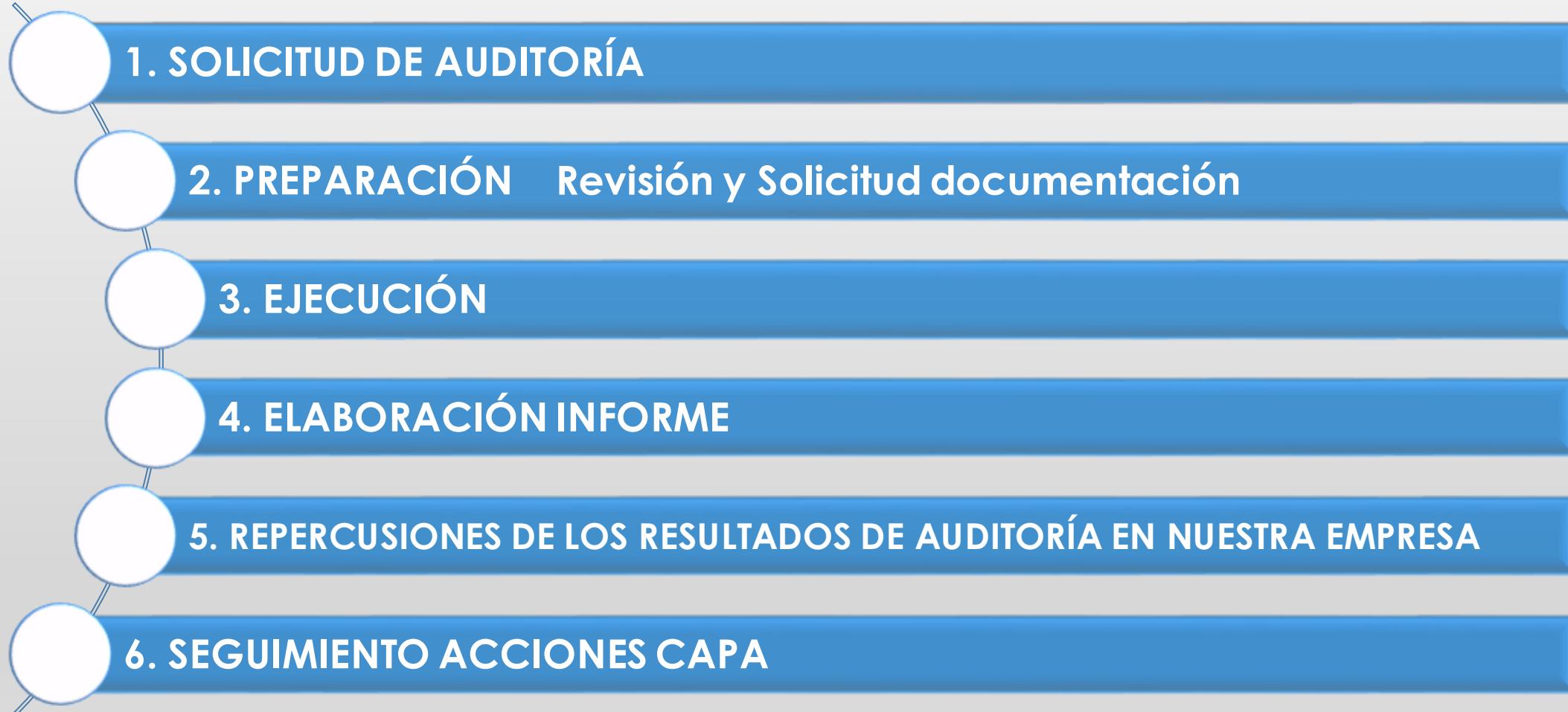
- ✓ Formación y experiencia
- ✓ Independencia del auditor
- ✓ No existencia de conflictos de intereses con el auditado

Ejemplo práctico de AUDITORÍA a
fabricante producto
acabado formas sólidos orales

OBJETIVO DE AUDITORÍA

- La auditoría pretende **recoger, ordenar y evaluar de forma objetiva y en un corto espacio de tiempo** la información necesaria para **determinar si existen riesgos** para nuestro **producto o proceso**
- Es una actividad compleja que **requiere adaptación al medio** (naturaleza del producto, tipo de empresa, perfil de los auditados,...)
- La **efectividad** de la auditoría depende en gran medida del **auditor**

FASES DE LA AUDITORÍA



1. SOLICITUD DE AUDITORÍA (1/1)

Apreciado/a Sr/Sra [nombre del contacto]:

Mi nombre es [xxxxx], [cargo de empresa]

En cumplimiento de nuestra **Política de Calidad** y nuestro **Programa de Cualificación de Proveedores** me pongo en contacto con ustedes para expresarles nuestro interés en llevar a cabo una auditoría de calidad en la planta de **[empresa a auditar]** en **[ciudad de ubicación de la planta]**, donde son fabricados los productos: **[nombre de los productos]**

La auditoria sería llevada a cabo por **personal de nuestro departamento** y tendría una duración de **[días]**

La auditoria sería llevada a cabo en x días por miembros de la empresa **[nombre del subcontratado]**, la cual ha sido contratada por [compañía] y con la que tenemos firmado un acuerdo de confidencialidad.

Agradecería que su organización permitiese a la empresa **[nombre del subcontratado]** llevar a cabo la auditoría en nuestro nombre. De ser así un representante de **[nombre del subcontratado]** se pondría en contacto con ustedes para organizar la agenda.

En lo que respecta a las fechas posibles para llevar a cabo la auditoría les proponemos las siguientes: **[fechas o intervalo propuesto]**. Les agradeceríamos que verificasen su disponibilidad y nos confirmasen si alguna de las fechas propuestas es adecuada para ustedes.

Si usted no fuese la persona responsable de este tema le agradecería que reenviase este mail a la persona que corresponda. Para cualquier consulta no dude en contactar conmigo.

Agradecida antemano,
Reciban saludos cordiales

Presentación

Motivo del mail

Audit propia

Presentación del subcontratado

Propuesta de calendario

Confirmación del contacto

Agradecimientos y despedida

2. PREPARACIÓN DE LA AUDITORÍA (1/2)

- **¿Qué vamos a auditar? (OBJETIVO):**
 - ✓ Un producto / varios productos / alta potencia
 - ✓ Tipo instalaciones: dedicadas /compartidas
- **¿Cuál es el criterio o normativa de aceptación?**
- **Recabar la máxima información de la compañía y productos objeto de la auditoría:**
 - Memoria Técnica
 - Inspeccionada por Autoridades Sanitarias diferentes a las de su país, FDA
 - Existencia de desviaciones, reclamaciones, retiradas del mercado
 - Composición cualitativa / cuantitativa
 - Diagrama de proceso
 - Especificaciones del API y del producto acabado a liberación y a caducidad
 - Métodos de análisis (API y producto acabado)
- **Se requiere para auditar la firma de un Acuerdo de Confidencialidad?**



Detección de puntos críticos para ejecución de estrategia y agenda de la auditoría

2. PREPARACIÓN DE LA AUDITORÍA

CRITERIO EVALUACIÓN /NORMATIVA APLICACIÓN (2/2)

Fabricación de producto acabado	<ul style="list-style-type: none"> ✓ EU GMP. Part I ✓ Guidelines of 5 November 2013 on <i>Good Distribution Practice</i> of medicinal products for human use (2013/C 343/01) 	
Fabricación de API's	<ul style="list-style-type: none"> ✓ EUGMP Part II (ICH Q7A) ✓ Guidelines of 19 March 2015 on principles of <i>GDP of active substances</i> for medicinal products for human use (2015/C 95/01) 	
Distribuidor de API	<p><i>Good Distribution Practices of active substances for medicinal products (Article 47 of Directive 2001/83/EC)</i></p>	
Fabricación de excipientes	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IPEC Good Manufacturing and Distribution Practices guide for pharmaceutical excipients 2006" ✓ USP <1078> Good Manufacturing Practices For Bulk Pharmaceutical excipients 	
Material acondicionamiento	Primario	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ISO 15378 "Primary packaging materials for medicinal products – Particular requirements for the application of ISO 9001 :2000, with reference to Good Manufacturing Practice.
	Secundario impreso	<ul style="list-style-type: none"> ✓ GMP's /MAF 9000 "Guía de aplicación de la ISO9001 a la fabricación de material de acondicionamiento secundario destinado a la industria farmacéutica y afines"

AGENDA DE LA AUDITORÍA (1/4)

- Facilitar con **tiempo suficiente** y ser consecuentes con la información que se incluye

COMPAÑÍA:

DIRECCIÓN COMPAÑÍA
COORDENADAS GPS

Contacto:

Telf.: /e-mail

FECHA:

AUDTORES:

PRODUCTOS:

OBJETIVO:

Evaluar el nivel de cumplimiento de (compañía) con las EU GMPs, GDPs y los requerimientos de calidad de la compañía por lo que respecta a instalaciones, almacenaje, fabricación, acondicionado y operaciones de control relacionado con los productos objeto de la auditoría.

Reference:

- *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part I*
- *Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01)*

AGENDA DE LA AUDITORÍA (2/4)

08.30h – 09.00h Reunión inicial

- Presentación y organización de la compañía
- Explicación del objetivo y metodología de la auditoría
- Certificados de Calidad y Autorizaciones legales
- **Planos de instalación:** flujo de materiales, de personal, clasificación de salas y presiones diferenciales

09.00h – 11.30h Visita instalaciones

- Visita a las instalaciones **siguiendo el flujo de los productos** desde la recepción de las materias primas hasta la expedición del producto acabado
- Sistema de obtención de aguas y HVAC
- Laboratorio de Control de Calidad

AGENDA DE LA AUDITORÍA (3/4)

11.30h – 13.00h Revisión de Documentación

- Revisión de **guía de fabricación**. En la reunión inicial se proporcionará el número de lote a revisar
- Política de validación. **Plan Maestro de Validación**: cualificación de equipo e instalaciones, validación de proceso, limpieza, métodos de análisis, y validación de los sistemas informáticos
- **Actividades subcontratadas**
- **Política de Análisis de Riesgos**
- **Evaluación de proveedores**
- **Revisión del sistema de Calidad:**
 - ✓ SMF
 - ✓ PQR
 - ✓ Gestión del sistema documental
 - ✓ Formación del personal
 - ✓ Controles de cambios
 - ✓ Desviaciones y CAPA
 - ✓ Liberación y rechazo de producto
 - ✓ Reclamaciones y retiradas
 - ✓ Auditorías internas

AGENDA DE LA AUDITORÍA (4/4)

13.00h - 13.30h Comida

13.30h - 16.00h Continuación revisión de Documentación

16.00h - 16.30 h Tiempo para los auditores

16.30h - 17.00 h Reunión final: Conclusiones generales de la auditoría

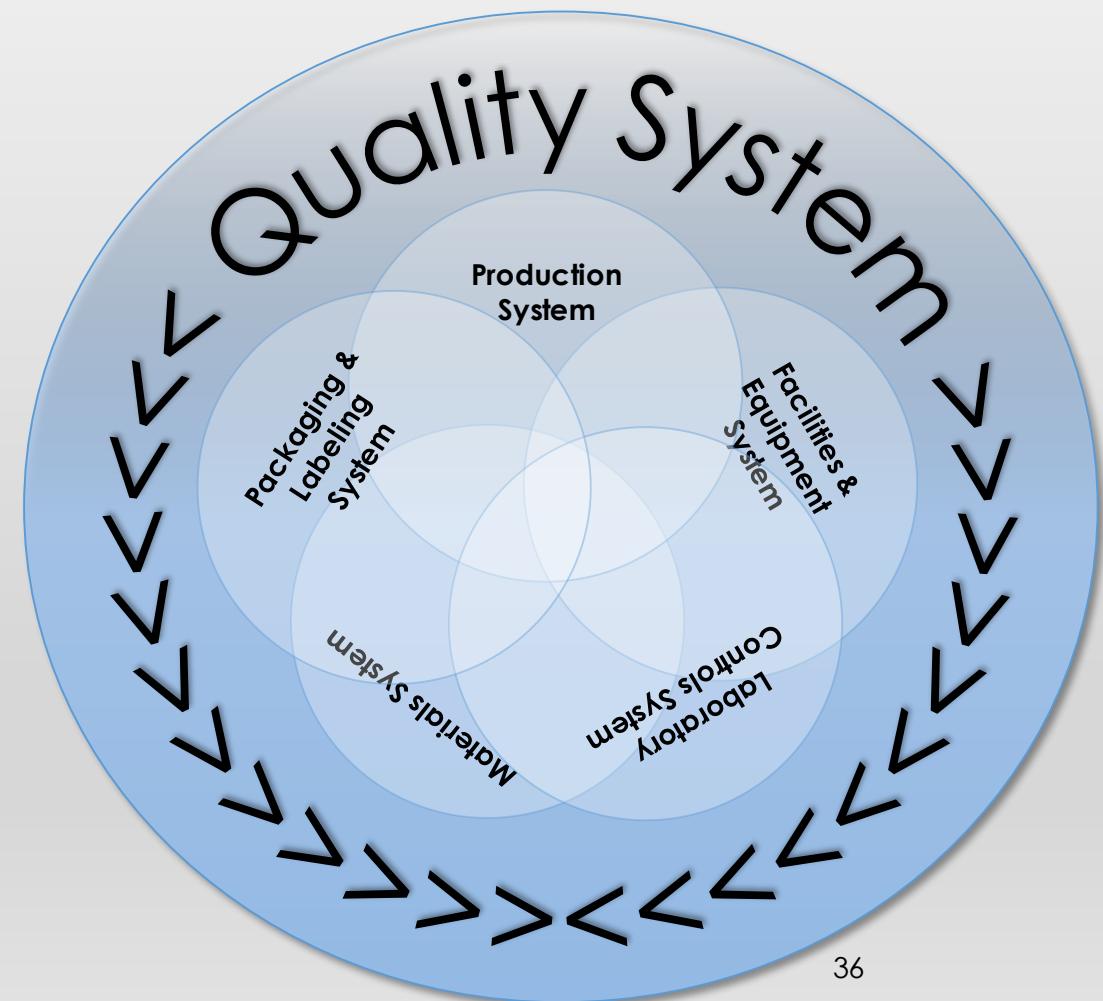
NOTA: Durante la revisión de la documentación los **auditores trabajarán de modo independiente.**

- **Solicitar confirmación** ubicación site, adecuación de los tiempos de agenda, separación auditores, documentación específica preparada e **idioma de la auditoría**
- Dejar claro que el **tiempo es orientativo y sujeto a variación dependiendo de la Planificación y Organización** de la compañía, así como del transcurso de la auditoría.

3. EJECUCIÓN AUDITORÍA (1/5)

- ✓ **Seguimiento agenda.** Confirmación de los objetivos y el plan propuesto
- ✓ Entrega de **listado de documentación específica a revisar** una vez finalizado el tour
- ✓ Seguimiento de **guión /check list /nuevos puntos surgidos** durante la auditoría
- ✓ **Recabar la máxima información** durante la visita **y contrastar** la información durante la revisión documental
- ✓ Aplicación **técnicas de auditoría**

Six-system Inspection Model (FDA – CDER)



3. EJECUCIÓN AUDITORÍA: LISTADO DOCUMENTACIÓN A REVISAR DURANTE LA AUDITORÍA (2/5)

PRODUCTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

GENERAL

- Certificado GMP certificate y autorización de fabricación (Copia)
- Organigrama (Copia)
- Descripción de los puestos de trabajo (Responsable Garantía Calidad, Responsable Control Calidad, Persona Cualificada (Dirección Técnica) y Responsable Producción)
- Memoria Técnica /Site Master File (Copia)
- Planos(Copia):
 - ✓ Lay-out con flujos de personal y materiales
 - ✓ Presiones diferenciales
 - ✓ Clasificación ambiental
- Gestión de Control de Cambios
 - ✓ PNT
 - ✓ Listado de cambios desde 2016 hasta actualidad

3. EJECUCIÓN AUDITORÍA: LISTADO DOCUMENTACIÓN A REVISAR DURANTE LA AUDITORÍA (3/5)

- Actividades subcontratadas
- Product Quality Review
- Listado de sistemas informáticos y el estado de validación (copia). Última validación
- **PNT de Política de Análisis de Riesgos**
- Revisión de documentación de lote: xxxx
- Gestión de Reclamaciones, desviaciones y no conformidades, CAPA's, **OOS** y **OOT**:
 - ✓ PNT
 - ✓ Listado desde 2016
- Programa de formación. Seguimiento del programa
- **Impurezas elementales. ICHQ3**

3. EJECUCIÓN AUDITORÍA: LISTADO DOCUMENTACIÓN A REVISAR DURANTE LA AUDITORÍA (4/5)

- **Plan Maestro de Validación**
 - ✓ Transferencia/Verificación/Validación de Métodos de Análisis. Protocolos e informes
 - ✓ Cualificación de equipos y frecuencia de recualificación
 - ✓ **Validación de limpieza y frecuencia de revalidación**
 - ✓ **Validación de proceso. Verificación continuada de proceso.**
 - ✓ Sistemas. Frecuencia de recualificación
 - **HVAC**: última cualificación de las áreas limpias + análisis microbiológicos
 - Sistema de distribución de agua purificada
 - PNT General SOP incluyendo los análisis microbiológicos y químicos
 - **Última revisión anual. Análisis de tendencias**
 - Aire comprimido: puntos de uso (product+equipos de limpieza) y frecuencia de muestreo
 - PNT de limpieza y desinfección de áreas limpias. Plan y seguimiento
 - **Estudios de contaminación cruzada según el capítulo 5 de las GMP's**

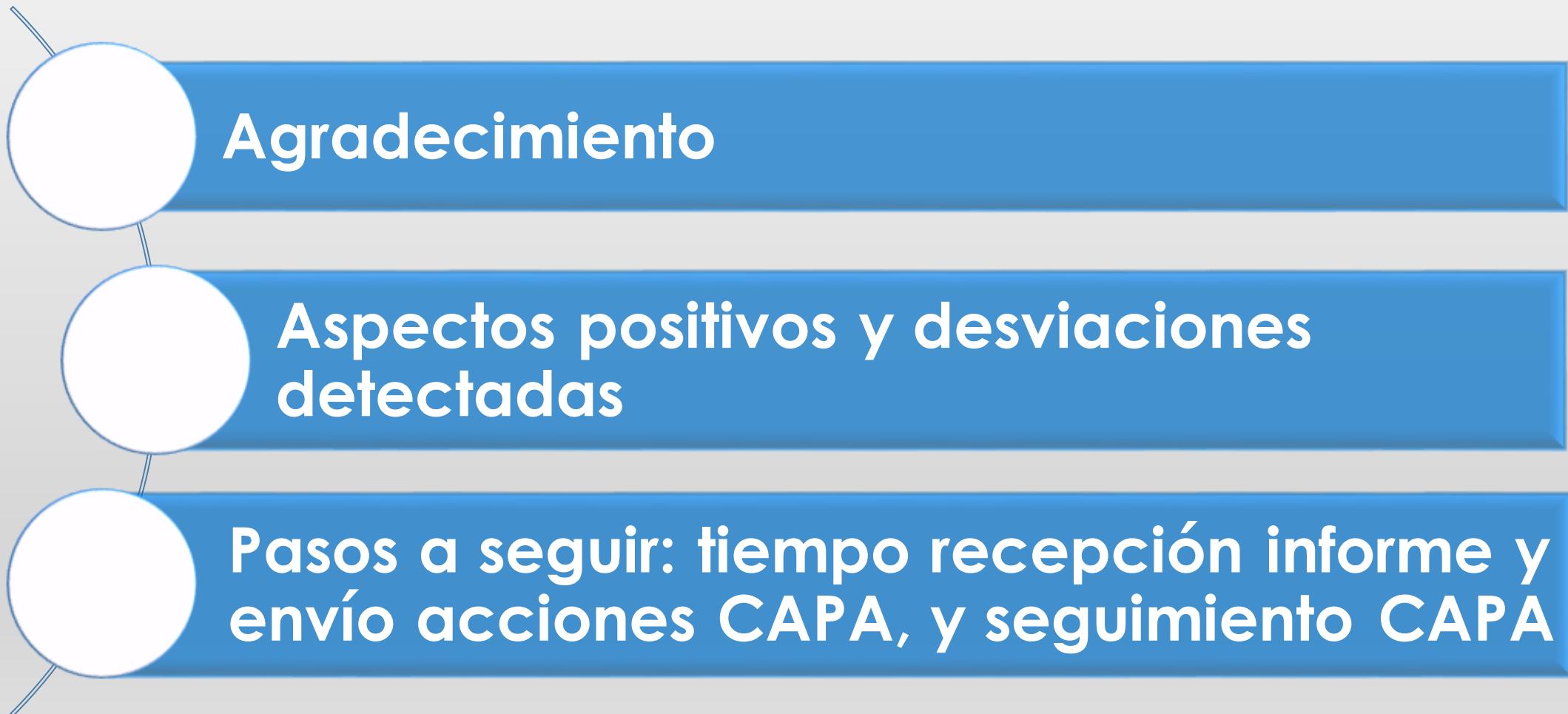
3. EJECUCIÓN AUDITORÍA: LISTADO DOCUMENTACIÓN A REVISAR DURANTE LA AUDITORÍA (5/5)

- **Cualificación de proveedores**
 - ✓ Cadena de suministro del API
 - ✓ PNT
 - ✓ Dos últimas auditorías realizadas
- **Cualificación del transporte**
 - Estudios de estabilidad (On-going & ICH)
- **Política de Integridad de datos (sistemas informáticos y papel)**
 - Plan de auditorías internas. Seguimiento
 - Último mapeo del almacén (T^a, RH)
 - PNT de retiradas
 - Plan de calibración y Mantenimiento. Seguimiento
 - Control de plagas. Lay-out con localización de trampas
 - PNT de liberación y rechazo
 - Acuerdo Técnico

3. EJECUCIÓN AUDITORÍA: TÉCNICAS DE AUDITORÍA (1/1)

- La evaluación del sistema de calidad resultado de la **combinación de observaciones, revisión de documentos y entrevistas**
- **Questioning skills**
 - ✓ Claras y concisas
 - ✓ Secuencia sistemática de preguntas
 - ✓ No “preguntas dirigidas”
 - ✓ Uso de preguntas abiertas
 - ✓ Preguntas directas personal que está trabajando
 - ✓ Aplicar técnica del silencio
- **Analytical Approach**
 - ✓ Cruzar y verificar respuestas
 - ✓ Cruzar las notas de referencia con la documentación revisada
 - ✓ Evitar subjetividades y opiniones personales
 - ✓ Atención al lenguaje corporal
 - ✓ Usa todos los sentidos: **Observa, Toca, Huele, Sexto sentido**

3. EJECUCIÓN AUDITORÍA: REUNIÓN FINAL (1/1)

- 
- Agradecimiento**
 - Aspectos positivos y desviaciones detectadas**
 - Pasos a seguir: tiempo recepción informe y envío acciones CAPA, y seguimiento CAPA**

4. ELABORACIÓN DEL INFORME (1/2)

Datos de la compañía auditada

Productos objeto de la auditoría

Objetivo de la auditoría

Fecha de la auditoría

Asistentes, equipo auditor

Información general de la compañía

4. ELABORACIÓN DEL INFORME (2/2)

Definición clasificación de las desviaciones “crítica”, “mayor”, “menor” y “recomendación”

Desviaciones y recomendaciones encontradas

Conclusión general: indicando el grado de cumplimiento a la normativa de referencia

Detalle de la visita realizada y documentación revisada

4. ENVÍO DEL INFORME (1/1)



Agradecer el tiempo y la atención recibida

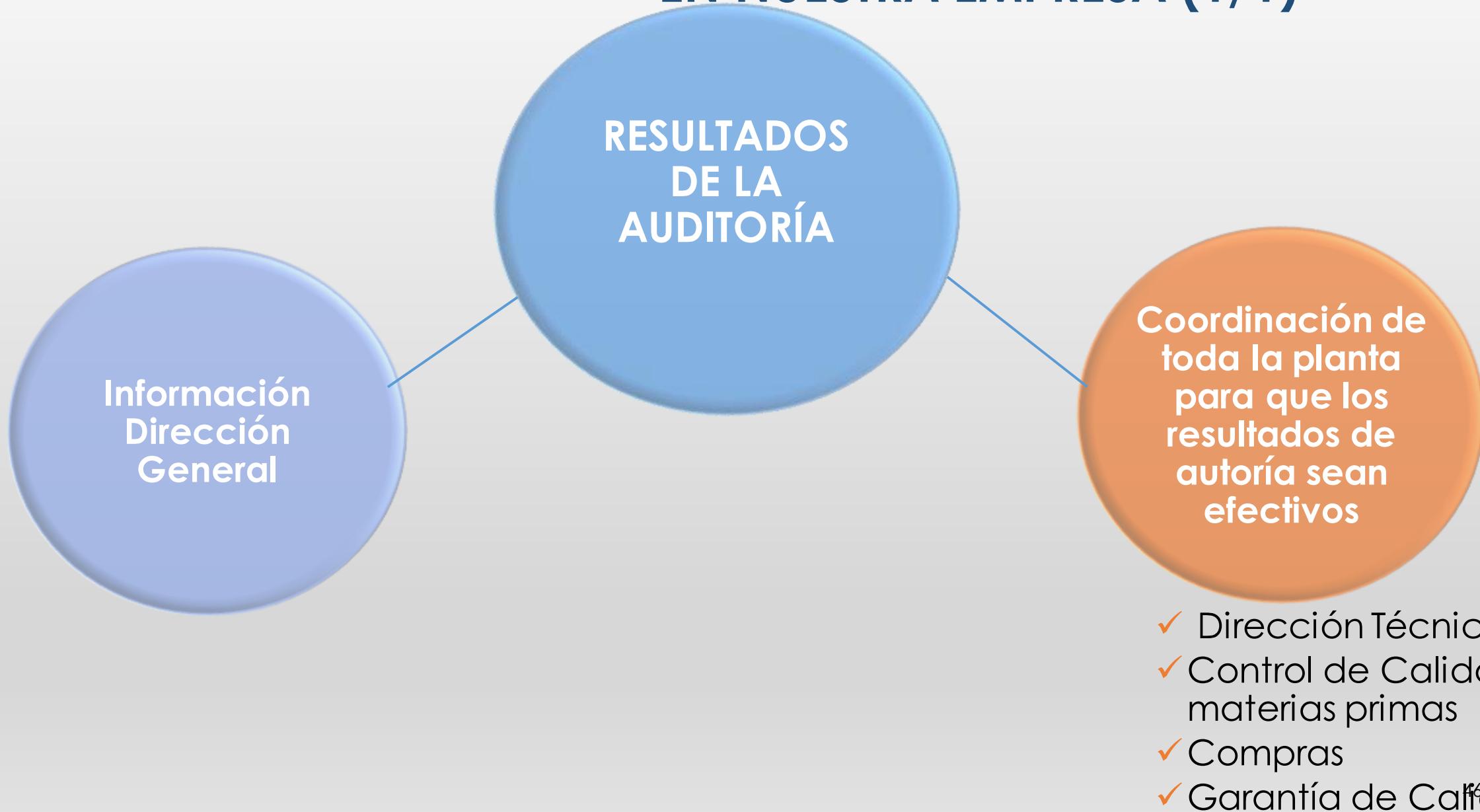
Expresar el buen nivel de cumplimiento(si procede)

Indicar si existen desviaciones críticas que impidan la relación comercial

Adjuntar el informe de auditoría con las desviaciones clasificadas y numeradas

Solicitar la recepción de las acciones preventivas y correctivas (CAPA), con los responsables de llevarlas a cabo y cierre de las desviaciones con fecha límite

5. REPERCUSIONES DE LOS RESULTADOS DE AUDITORÍA EN NUESTRA EMPRESA (1/1)



6. SEGUIMIENTO AUDITORÍA (ACCIONES CAPA)

**No sirve de nada auditar a un proveedor si una vez lo tenemos homologado nos olvidamos de él.
Hemos de seguir de cerca:**

**Ejecución y cierre de las
acciones CAPA propuestas**

Calidad de los suministros

TRENDING TOPICS EN LA REALIZACIÓN DE AUDITORÍAS

- ✓ Data integrity (sistemas informáticos y papel)
- ✓ Aplicación de la Política de riesgos
- ✓ Estudios de contaminación cruzada según el capítulo 5 de las EUGMPs
- ✓ Procedimientos de limpieza y su validación. Monitorización de la limpieza
- ✓ Validación proceso y verificación continuada del proceso
- ✓ Cualificación de proveedores. Cadena de suministro.
- ✓ Homologación del transporte
- ✓ Gestión de OOT/OOS
- ✓ Elementary impurities ICHQ3
- ✓ Eficacia del Sistema de Calidad

FDA WARNING LETTERS

- <https://www.fda.gov/aboutFDA/CENTERSOFFICES/OFFICEOFGLOBALREGULATORYOPERATIONSANDPOLICY/ORA/ORAELECTRONICREADINGROOM/DEFAULT.HTM>
- <https://www.fda.gov/iceci/enforcementActions/warningLetters/default.htm#browse>

FDA WARNING LETTERS

PRODUCER OF NON-STERILE DRUG PRODUCTS

You produced hazardous drugs without providing adequate containment, segregation and cleaning of work surfaces to prevent cross-contamination

- On 04/24/2018, I observed the production of prescription (estrogen and testosterone vaginal cream) and Methimazole 2.5mg/0.1 mL, Lot 0424 LSA, used in the filling of prescription #IG)J(g). **The scale was not cleaned in between the weighing of ingredients, including the active ingredients: methimazole, estrogen, and testosterone.** In addition, **the hood** used to produce these drug products **was not cleaned** in its entirety in between the production of each drug product.

FDA WARNING LETTERS

PRODUCER OF STERILE DRUG PRODUCTS

- During the inspection, the FDA investigators observed deviations from appropriate aseptic practice standards that, if not corrected, **could lead to contamination of drugs, potentially putting patients at risk.** Examples of deviations observed during our inspection include:
 1. Disinfecting agents and cleaning wipes used in the aseptic processing areas are not sterile.
 2. Equipment, materials, and /or supplies are not disinfected prior to entering the aseptic processing areas.
 3. Pressure differentials are not adequately monitored between classified and unclassified areas to ensure proper airflow during aseptic processing.

BIBLIOGRAFÍA

- Real Decreto por el que se modifica el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, modificado por el Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- Rev 17 Compliance and Inspection. Conduct of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers or Importers
 - PI-37-1- A Recommended Model for Risk-based Inspection Planning in the GMP Environment
 - ICH Q9 - Quality Risk Management
 - Annex 20 to the PIC/S GMP Guide
 - ICH Q10 – Pharmaceutical Quality Systems
- “Un exemple de l’aplicació de l’anàlisis de riscos en la planificació de les auditories a fabricants/proveïdors de principis actius farmacèutics” publicado por la Generalitat de Catalunya: departamento de salut (Març 2007).
- Guideline del 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)
- Guidance on the conduct of inspection of a manufacturer of active substances as referred to in Article 111 of Directive 2001/83/EC and Article 80 of Directive 2001/82/EC in order to harmonize inspection procedures, frequency of inspections and follow-up procedures thus ensuring a consistent approach to assessment and decision-making by Competent Authorities.⁵²

BIBLIOGRAFÍA

- GMP de la Organización Mundial de la Salud (WHO) (2003). Cap 7 “Contract Production and Analysis” y Cap 8 “Self Inspection and Quality Audits. Suppliers’ audits and approval”
- US GMP. 21CFR 211& 211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures
- EU GMP. Part I
- Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01)
- EU GMP. Part II /ICH Q7A
- Guidelines of 19 March 2015 on principles of GDP of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)
- Good Distribution Practices of active substances for medicinal products (Article 47 of Directive 2001/83/EC)
- IPEC Good Manufacturing and Distribution Practices guide for pharmaceutical excipients 2006”
- USP <1078> Good Manufacturing Practices For Bulk Pharmaceutical excipients
- WHO “Scheme for Certification of Pharmaceutical Starting Materials”

BIBLIOGRAFÍA

- ISO 15378 “Primary packaging materials for medicinal products – Particular requirements for the application of ISO 9001:2000, with reference to Good Manufacturing Practice.
- MAF 9000 “Guía de aplicación de la ISO9001 a la fabricación de material de acondicionamiento secundario destinado a la industria farmacéutica y afines”
- Guías PIC’s, EMEA ICH
- Directivas 2004/27/EC y 2005/28/EC
- Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos