



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE



PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES



Reunión Técnica de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos,
Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios
Lima, Perú ♦ 2-3 de Septiembre de 2013

Enfoque de Tres Niveles para el Control de Calidad de Medicamentos

Víctor S. Pribluda, Ph.D.

Gestor de Programas en América Latina

Programa de Promoción de la Calidad de Medicamentos

Farmacopea de los Estados Unidos de América

- ▶ Información general del Programa de Promoción de la Calidad de Medicamentos (PQM)
- ▶ Conceptos generales de calidad
- ▶ Enfoque de tres niveles de control de calidad
- ▶ Integración de niveles
- ▶ Implementación en la cadena de suministro
- ▶ Consideraciones prácticas para implementación
- ▶ Estatus en Perú
- ▶ Conclusión

Acuerdo Cooperativo entre la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) y la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP)

- ◆ Fortalecer sistemas de aseguramiento y control de calidad
- ◆ Aumentar el suministro de medicamentos de calidad garantizada
- ◆ Combatir la disponibilidad de medicamentos sub-estándar y falsificados
- ◆ Proveer liderazgo técnico y abogacía global en aspectos de calidad de medicamentos

Impacto Global

- ◆ Actividades en más de 30 países
 - ▶ Africa
 - ▶ América Latina y el Caribe
 - ▶ Asia
 - ▶ Europa/Eurasia



Africa

- ▶ Burundi, Etiopia, Ghana, Kenia, Liberia, Mozambique, Nigeria, Senegal, Tanzania



Asia

- ▶ Bangladesh, Burma, Cambodia, China, India, Indonesia, Laos, Nepal, Filipinas, Corea del Sur, Tailandia, Vietnam



América Latina y el Caribe (LAC)

- ▶ Brazil, Colombia, Ecuador, Guatemala, Guyana, Panamá, Paraguay, Perú, Surinam

Europa/Eurasia

- ▶ Kazakstán, Ucrania



Programa de Promoción de la Calidad de Medicamentos (PQM)

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

Para llevar a cabo sus objetivos PQM colabora con:

◆ Agencias Reguladoras de Medicamentos

- ▶ Programas de monitoreo de calidad de medicamentos
- ▶ Asistencia técnica en registro de medicamentos y evaluación de dossiers
- ▶ Establecer programas de farmacovigilancia y centros de información de medicamentos

◆ Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos

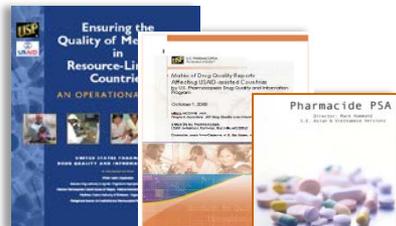
- ▶ Entrenamiento en técnicas básicas de laboratorio para control de calidad
- ▶ Proveer asistencia técnica para acreditación ISO 17025 y precalificación por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

◆ Fabricantes

- ▶ Crear capacidad para precalificar productos por la OMS
- ▶ Provee asistencia técnica en la preparación de Dossiers para precalificación por la OMS

◆ Agencias Internacionales

- ▶ OMS
- ▶ UNICEF
- ▶ INTERPOL



Actividades de PQM en América Latina y el Caribe (LAC)

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

Iniciativa Amazónica contra la Malaria (AMI)

- ◆ 2001- Presente
- ◆ Brasil, Colombia, Ecuador, Guatemala, Guyana, Panamá, Perú y Surinam (Bolivia hasta 2013 y Venezuela hasta 2008)

Iniciativa Sudamericana contra las Enfermedades Infecciosas (SAIDI)

- ◆ 2005- 2012
- ◆ Bolivia, Paraguay y Perú

Oficina de LAC del Programa de Salud Materno Infantil

- ◆ 2009- 2011
- ◆ Guatemala y Perú

Guatemala (Misión de USAID)

- ◆ 2012- Presente

La calidad de los medicamentos se evalúa en base a estándares establecidos por:

- ▶ Farmacopeas reconocidas internacionalmente
 - BP, EP, IP, JP y USP
- ▶ Farmacopeas oficiales nacionales
- ▶ Metodología del fabricante

Atributos Críticos de Calidad:

- ▶ Etiquetado y Envase
- ▶ Identidad
- ▶ Ensayo/Valoración
- ▶ Desintegración
- ▶ Impurezas
- ▶ Disolución
- ▶ Uniformidad
- ▶ Esterilidad

Sub-estándard

- ▶ Producto de marca o genérico que no cumple con los estándares oficiales correspondientes a identidad, pureza, contenido, envase y/o etiquetado, entre otros atributos

Espurios/Falsamente rotulados/Falsificados/ Counterfeit? (Spurious/Falsely-labelled/Falsified/ Counterfeit - SFFC)

- ▶ Medicamento que de un modo deliberado y fraudulento provee información incorrecta (mislabelled) de identidad y/u origen
- ▶ Los medicamentos SFFC son siempre de origen desconocido, de contenido no confiable e ilegales.

Enfoque de Tres Niveles de Control de Calidad

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

- ▶ Se basa en la utilización de tres niveles de evaluación de la calidad de medicamentos, utilizando metodologías
 - Diferentes
 - De complejidad creciente
 - Complementarias entre sí
- ▶ Nivel 1 (N1): Inspección visual y física
- ▶ Nivel 2 (N2): Pruebas analíticas rápidas
- ▶ Nivel 3 (N3): Pruebas compendiales/validadas

N1: Inspección Visual y Física

- ▶ Propiedades del inserto y el embalaje
- ▶ Aspecto, condiciones y características físicas del medicamento

N2: Pruebas Analíticas Rápidas

- ▶ Pruebas reproducibles, costo-efectivas y de fácil implementación que en el contexto del GPHF Minilab® son:

1. Desintegración:

- Proceso físico necesario para la disolución completa de formas farmacéuticas solidas
- No es equivalente a disolución

N2: Pruebas Analíticas Rápidas (cont.)

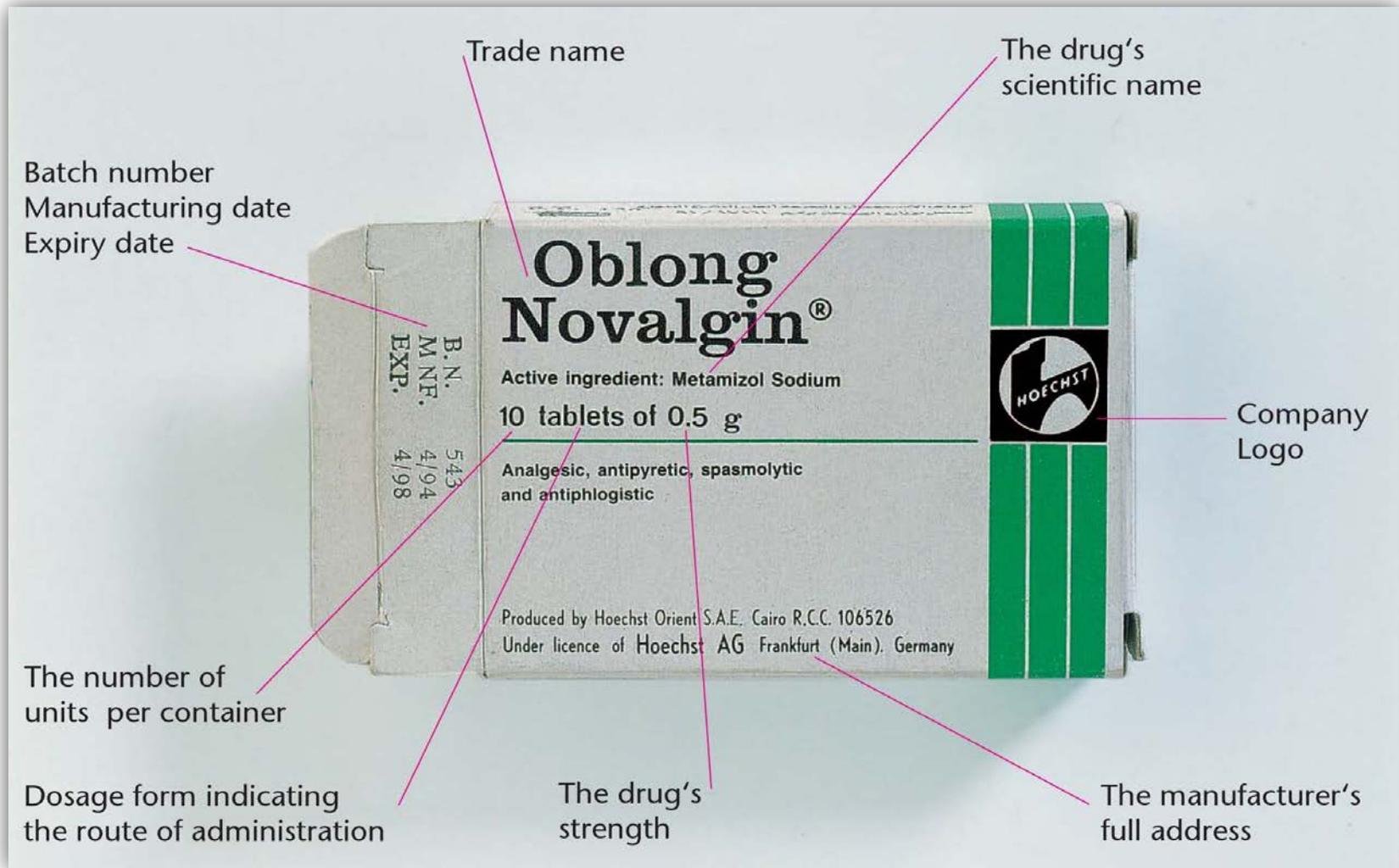
- 2. Cromatografía de Capa Delgada (CCD, TLC)**
 - Identificación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)
 - Presencia de Impurezas
 - Evaluación semi-cuantitativa de contenido (80%-100%)

N3: Pruebas compendiales/validadas

- ▶ De acuerdo a especificaciones de registro
- ▶ Evaluación de todos los atributos críticos de calidad

N1: Inspección Visual y Física

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES



Países desarrollados: EE.UU. 2010

Medicamentos para bajar de peso - Estilo de vida



Países en desarrollo: Africa Oriental 2007 Medicamento para tratamiento de malaria – Salva vidas

genuino

falso



0,0 mg

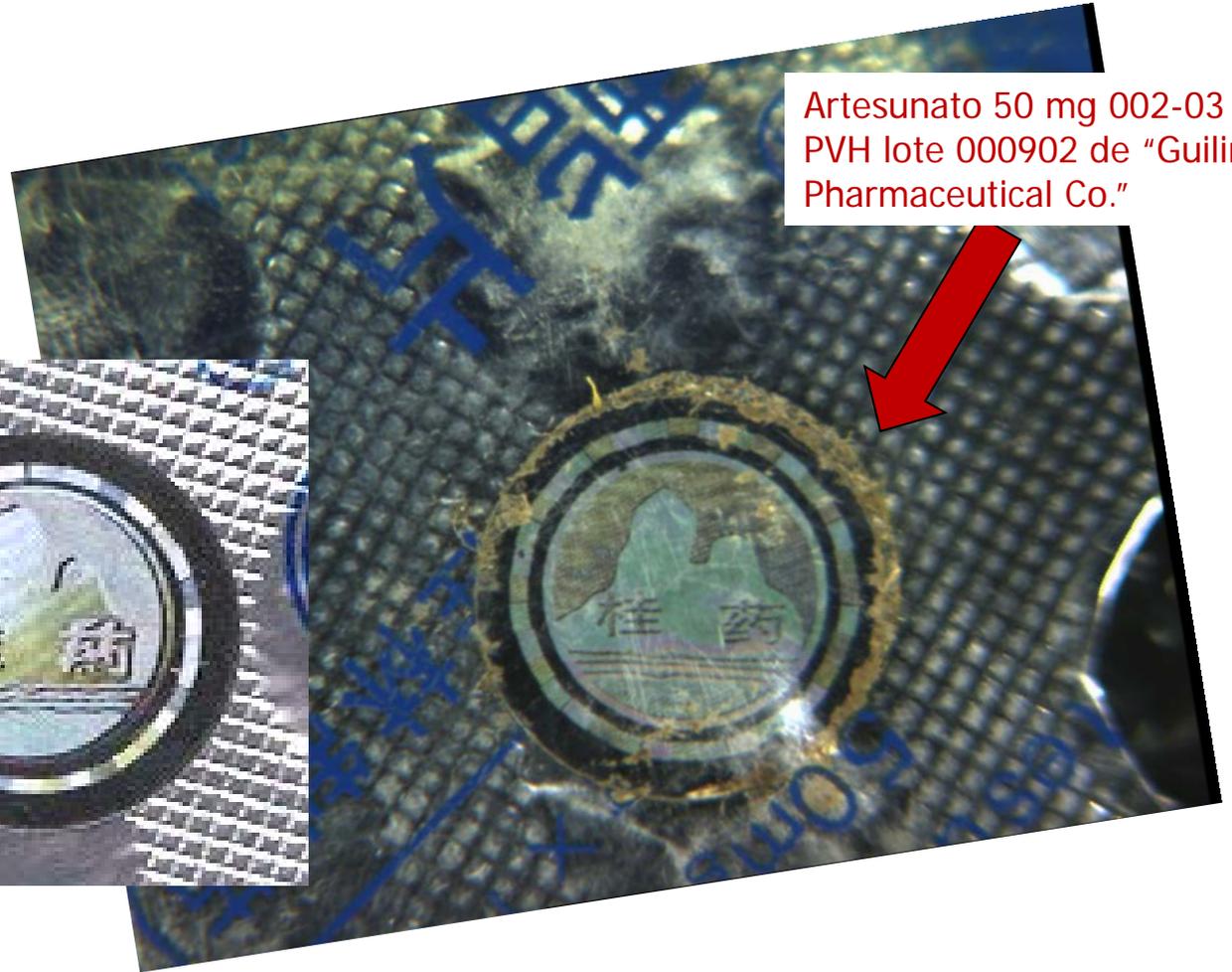
Falsificación “Perfecta” del Envase de Lamivudine (Hong Kong 2000)



N1: Inspección Visual y Física

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

Holograma original de artesunato de Guilin Pharmaceutical Co.



Artesunato 50 mg 002-03
PVH lote 000902 de "Guilin
Pharmaceutical Co."

N1: Inspección Visual y Física

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES



N1: Inspección Visual y Física

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

Todo puede ser adulterado o falsificado:

- Ingredientes activos
- Concentración de las dosis
- **Información en empaque**
- Fechas de caducidad
- Números de lote
- Números de registro
- Etiquetas de autenticación
- Documentos de embarque



Fotos: FDA Vietnam

Todo puede ser adulterado o falsificado:

- Ingredientes activos
- Concentración de las dosis
- Información en empaque
- **Fechas de caducidad**
- Número de lote
- Número de registro
- Etiquetas de autenticación
- Documentos de embarque



Muestra auténtica



Fotos: GSK & US FDA

Muestra falsificada

- ▶ Se define desintegración completa como el estado en el cual cualquier residuo de la unidad, a excepción de fragmentos insolubles del revestimiento o cuerpo de la cápsula, es una masa blanda carente de un núcleo firme
- ▶ Desintegración no es equivalente a disolución del ingrediente farmacéutico activo (IFA)
 - Para formas farmacéuticas sólidas, la disolución del IFA puede verse comprometida por una desintegración deficiente

N2: Desintegración

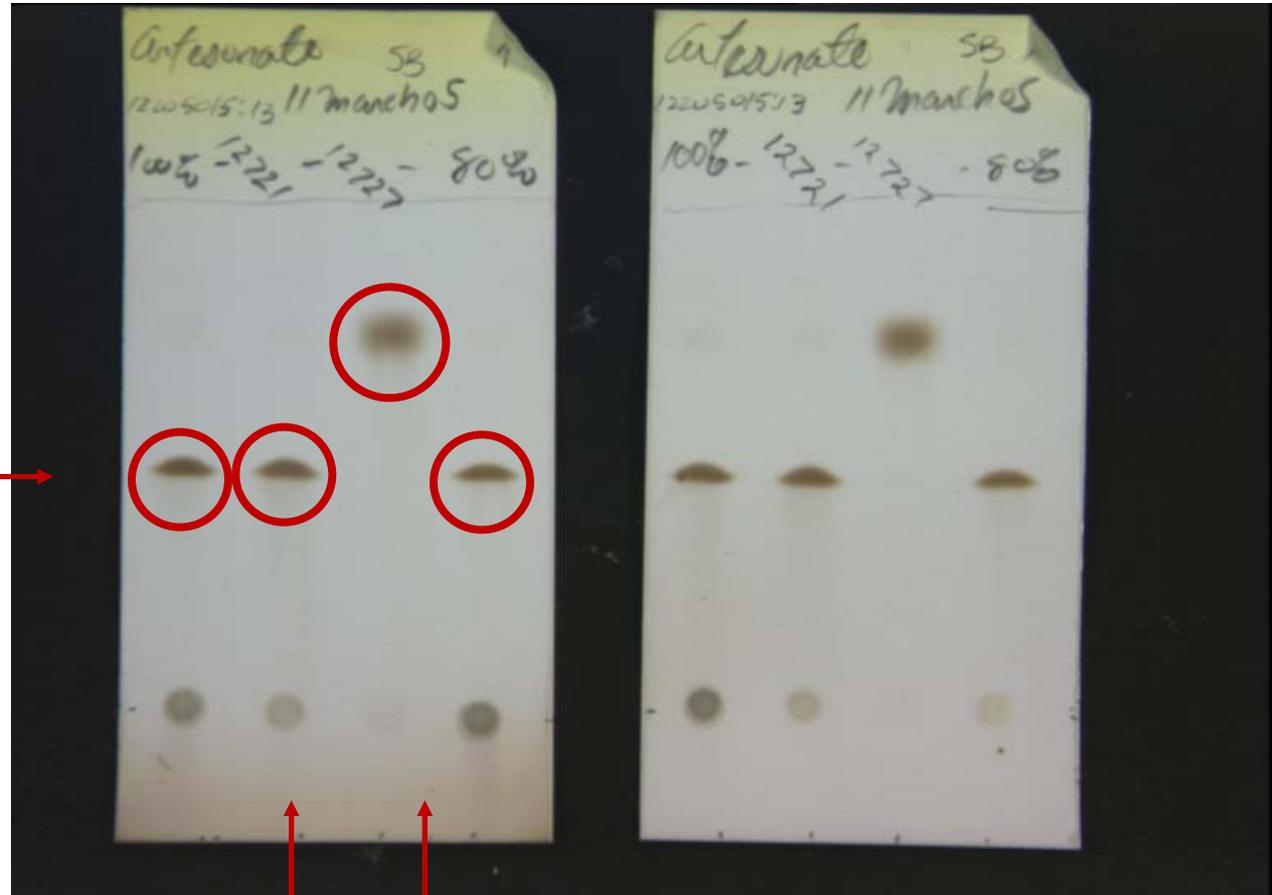
PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES



Fácil de Interpretar y Reproducible

Identificación
de IFA

ER Artesunato



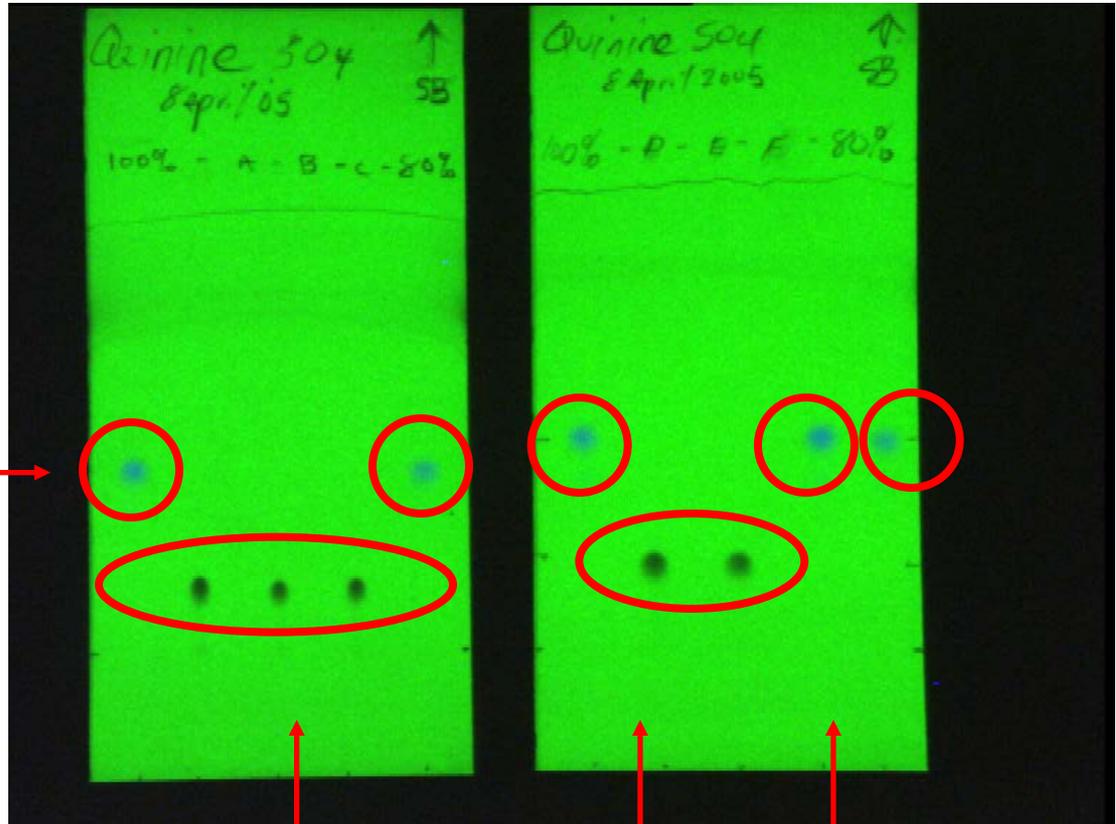
Contenido correcto

No contiene Artesunato

Fácil de Interpretar y Reproducible

Identificación
de IFA

ER Quinina



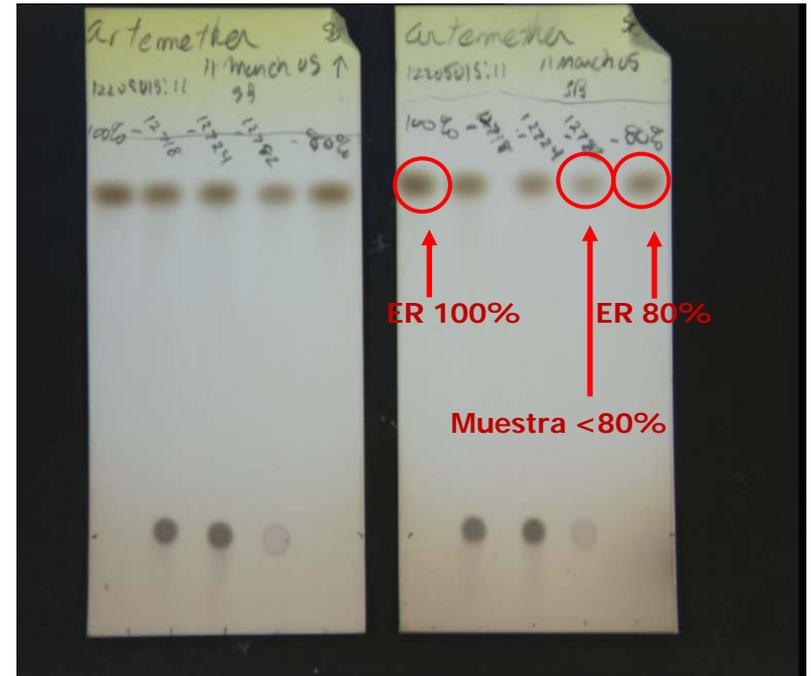
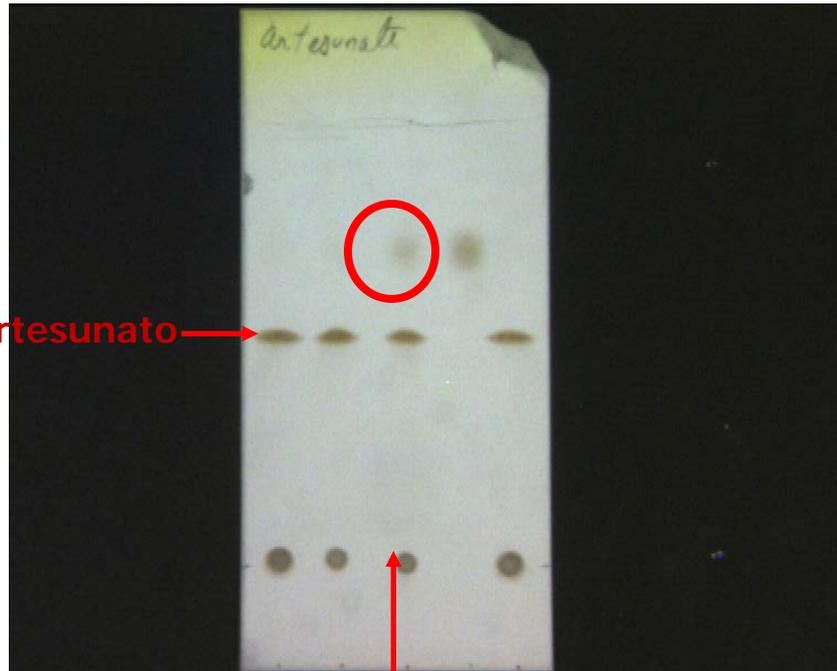
No contienen Quinina

Contenido correcto

Fácil de Interpretar y Reproducible

Impureza (Artesunato)

Contenido Bajo (Artemetero)



ER Artesunato

Impureza

ER 100%

ER 80%

Muestra <80%

Atributos Críticos de Calidad:

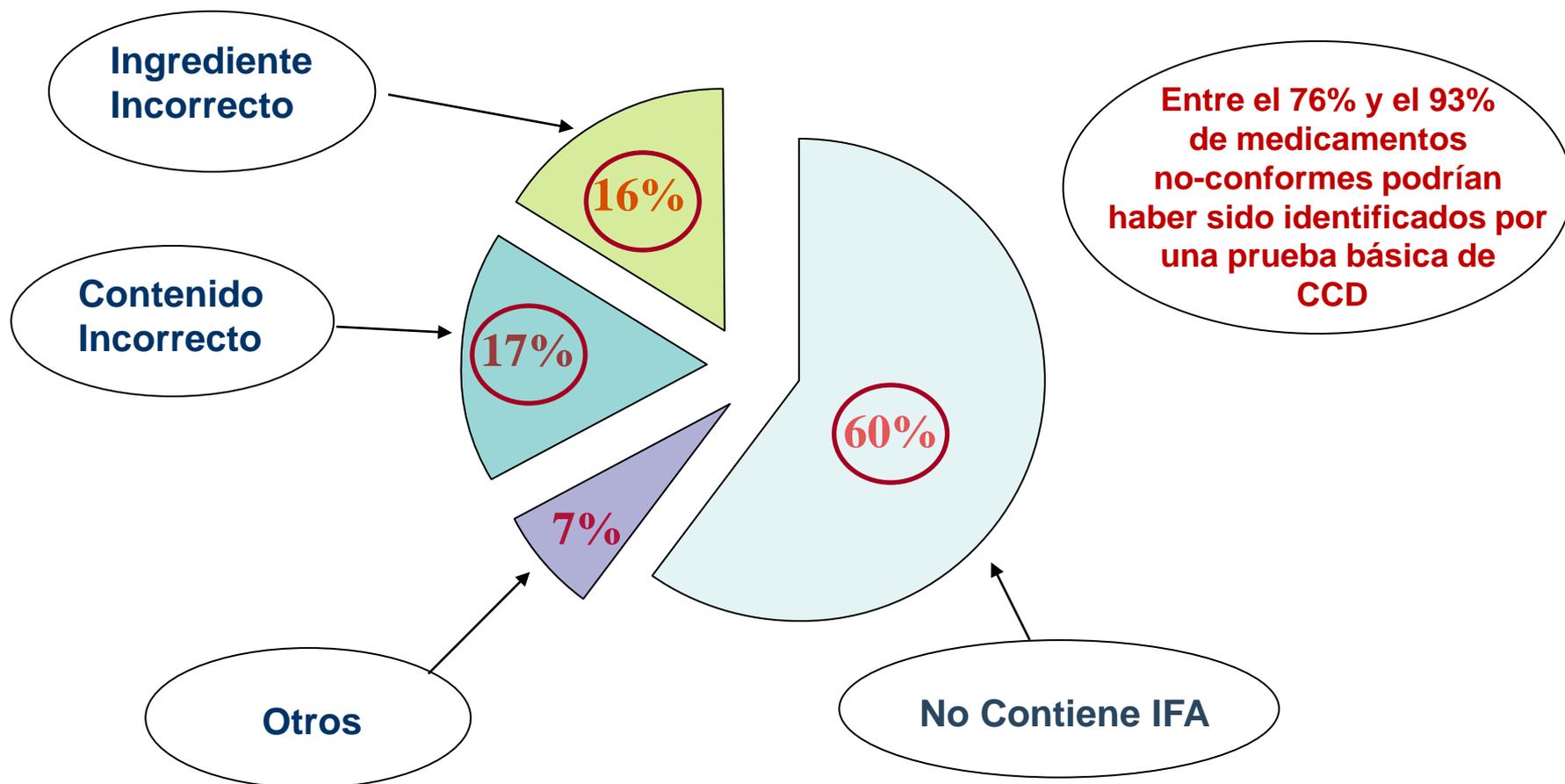
- ▶ Etiquetado y Envase
- ▶ Identidad
- ▶ Ensayo/Valoración
- ▶ Desintegración
- ▶ Impurezas
- ▶ Disolución
- ▶ Uniformidad
- ▶ Esterilidad

PR

¿Cuán efectivas pueden ser las Pruebas Rápidas?

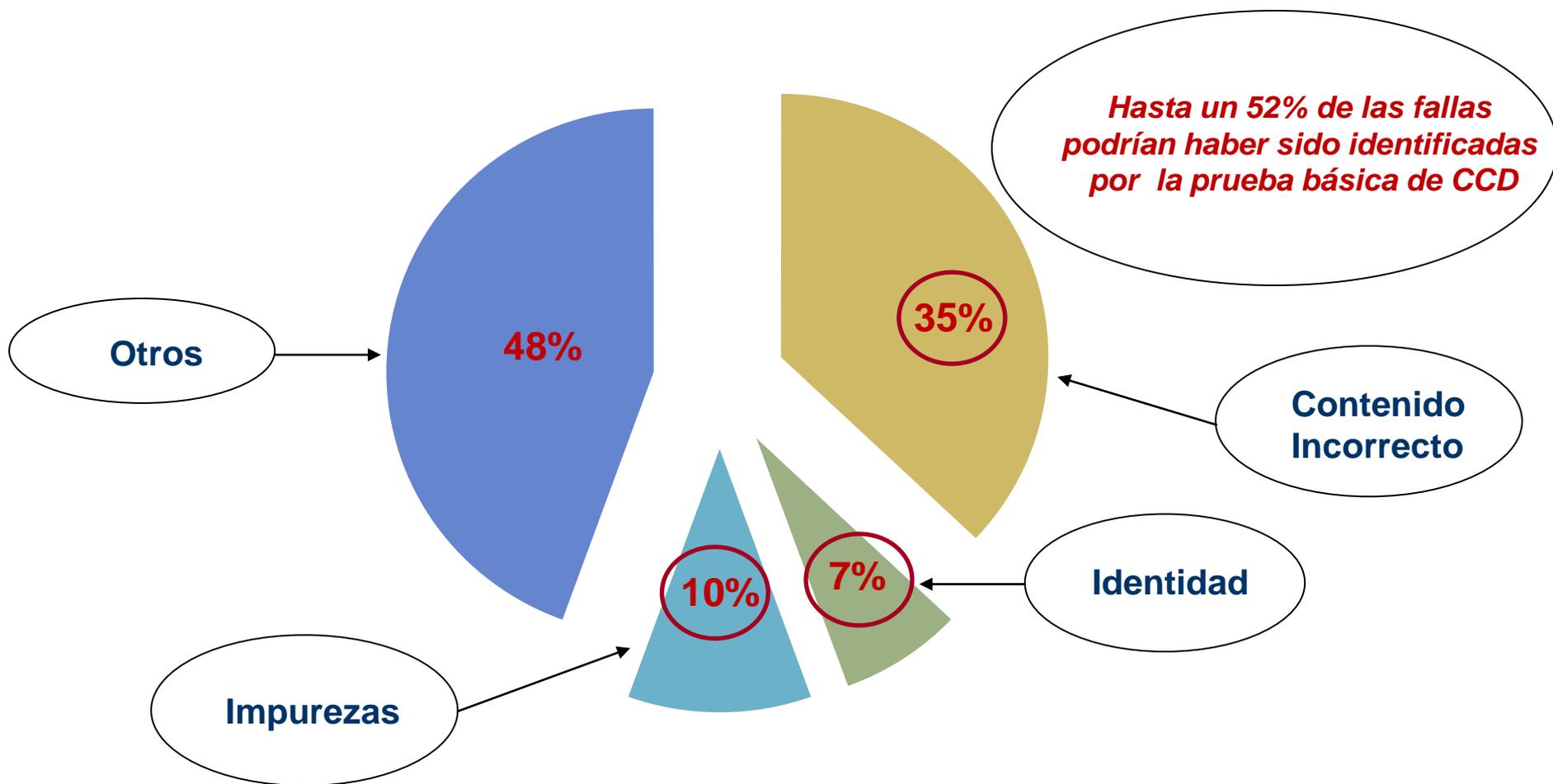
PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

Porcentaje de no-conformidades en 325 muestras de un total de 771 medicamentos sub-estándar provenientes de una base de datos de la OMS recopilada entre 1982-1999. Incluye antibióticos, antimaláricos y antituberculosos de múltiples países



¿Cuán efectivas pueden ser las Pruebas Rápidas?

Porcentaje de fallas en pruebas compendiales de un total de 29 fallas identificadas en antimaláricos muestreados en Guyana en el año 2009



Global Pharma Health Fund (GPHF) Minilab[®]

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

Equipo fácil de transportar que incluye instrumental e insumos básicos, estándares de referencia, reactivos y manuales con metodologías para análisis



Kit de pruebas cromatográficas



Kit para reacciones colorimétricas



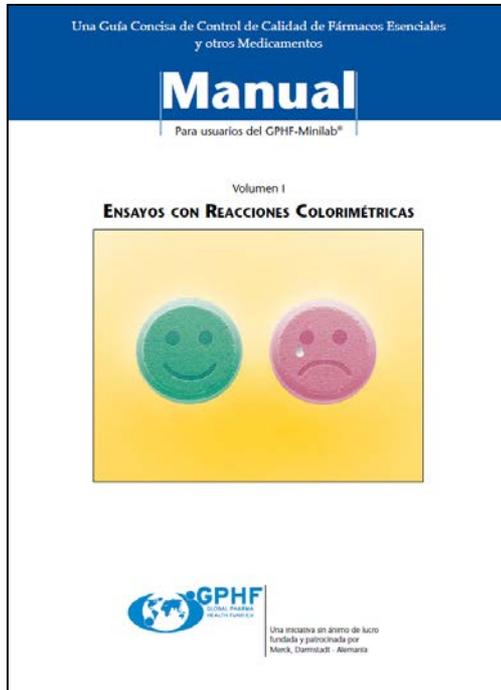
Fácil transportación

- ▶ Portátil
- ▶ Capacidad de Identificar Medicamentos Sub-estándar y Falsificados
- ▶ Fácil de:
 - Usar
 - Interpretar
- ▶ Capacidad de Analizar:
 - 63 Medicamentos de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS
 - Varias Muestras Simultáneamente
- ▶ Resultados Reproducibles
- ▶ Bajo Costo de Análisis y Mantenimiento

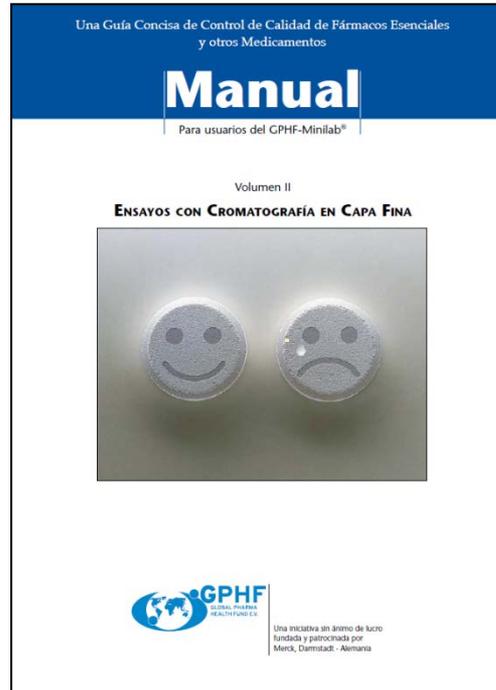
Estándares de Referencia del GPHF Minilab®

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

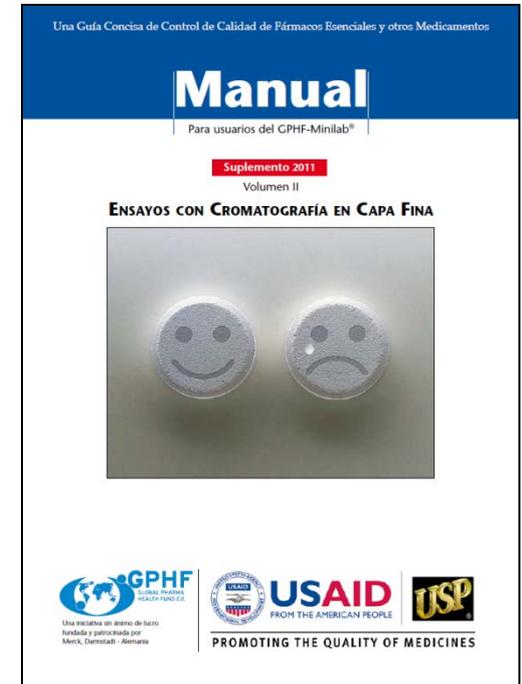
Antimicrobials (20)	Antimalarials (17)	Anti-TBs (12)	Antiretrovirals (7)
Amoxicillin	Amodiaquine	Ciprofloxacin	Didanosine
Ampicillin	Artemether	Cycloserine	Indinavir
Azithromycin	Artesunate	Ethambutol	Lamivudine
Cefalexin	Atovaquone	Ethionamide	Nevirapine
Cefixime	Chloroquine	Isoniazid	Oseltamivir
Cefuroxime	Dihydroartemisinin	Kanamycin	Stavudine
Chloramphenicol	Halofantrine	Levofloxacin	Zidovudine
Ciprofloxacin	Lumefantrine	Moxifloxacin	Non Antifungals (7)
Clarithromycin	Mefloquine	Ofloxacin	
Clavulanic acid	Piperaquine	Prothionamide	Acetylsalicylic acid
Cloxacillin	Primaquine	Pyrazinamide	Aminophylline
Erythromycin	Proguanil	Rifampicin	Furosemide
Levofloxacin	Pyrimethamine	Antifungals (1)	Glibenclamide
Metronidazole	Pyronaridine		Paracetamol
Moxifloxacin	Quinine	Griseofulvin	Prednisolone
Ofloxacin	Sulfadoxine		Salbutamol
Phenoxyethylpenicillin	Sulfamethoxy-pyrazine		Anthelmintics (3)
Sulfamethoxazole			
Tetracycline			Mebendazole
Trimethoprim			Praziquantel



Reacciones Colorimétricas



Cromatografía de Capa Fina



Suplementos Anuales

Pruebas Rápidas vs. Pruebas Compendiales

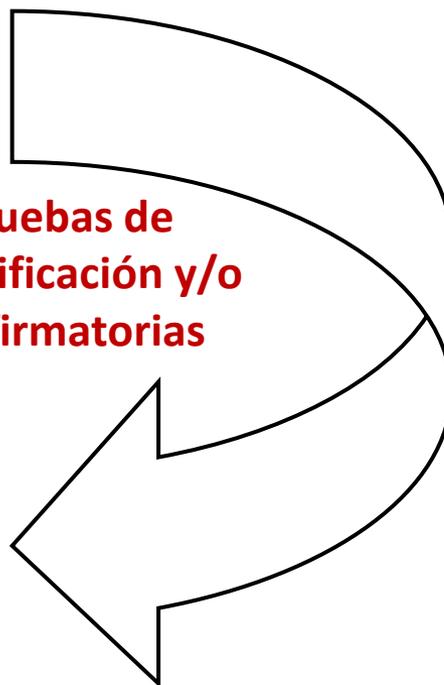
PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

Pruebas Rápidas

- ▶ Análisis no-compendial
- ▶ Utiliza equipo portátil y descentralizado
 - Equipo de bajo costo
 - Recursos humanos no especializados
- ▶ Análisis simples
- ▶ Procesamiento corto de resultados
- ▶ Costo bajo de análisis

Pruebas Compendiales (LOCM)

- ▶ Análisis compendial
- ▶ Requiere laboratorio centralizado
 - Equipo costoso
 - Recursos humanos especializados
- ▶ Análisis complejos
- ▶ Procesamiento largo de resultados
- ▶ Costo alto de análisis



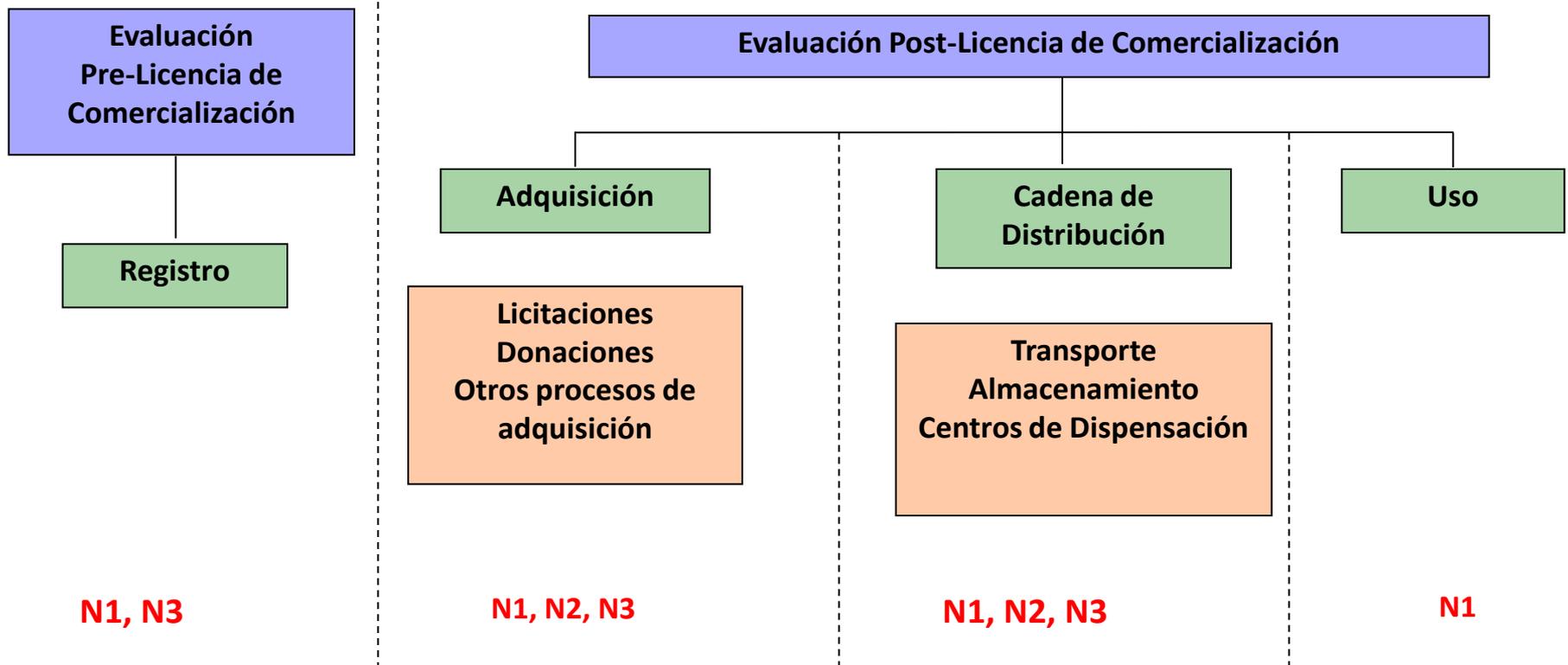
**Pruebas de
Verificación y/o
Confirmatorias**

Atributos Críticos de Calidad:

- ▶ Etiquetado y Envase } **N1: IVF**
 - ▶ Identidad
 - ▶ Ensayo/Valoración
 - ▶ Desintegración
 - ▶ Impurezas
 - ▶ Disolución
 - ▶ Uniformidad
 - ▶ Esterilidad
- N2: PR** {
- N3: PC** }

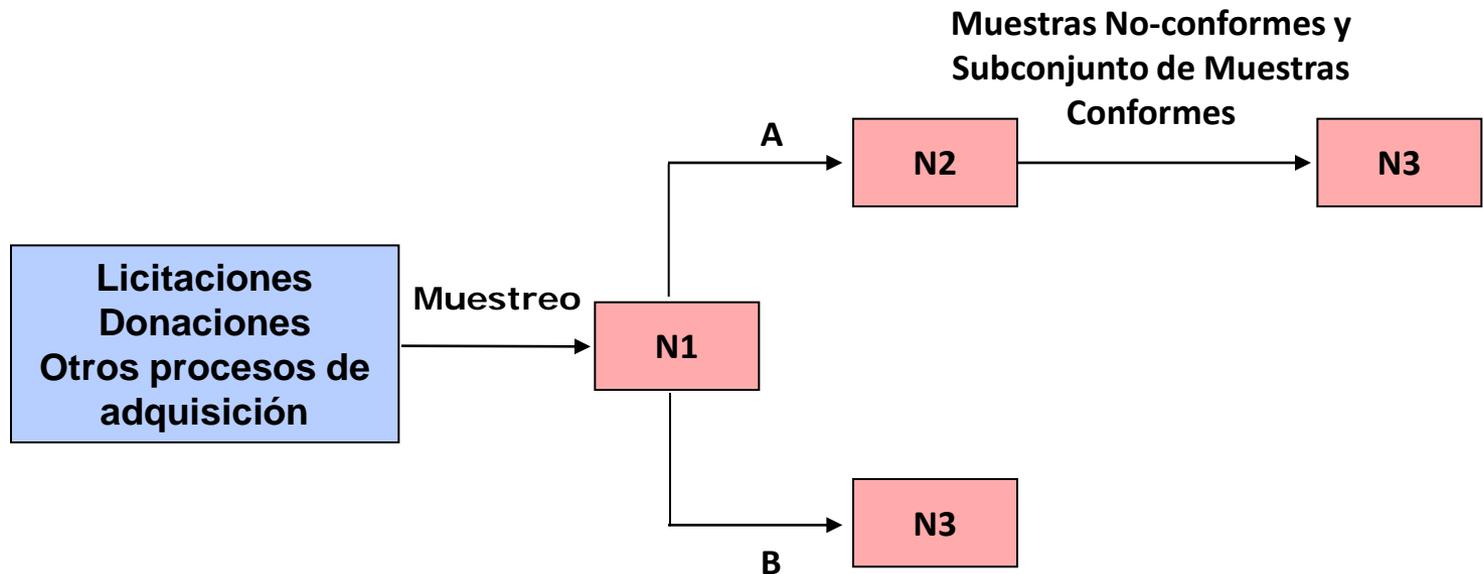
Enfoque de Tres Niveles en el Marco de Aseguramiento de Calidad

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES



Enfoque de Tres Niveles en la Cadena de Suministro: Adquisición

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES



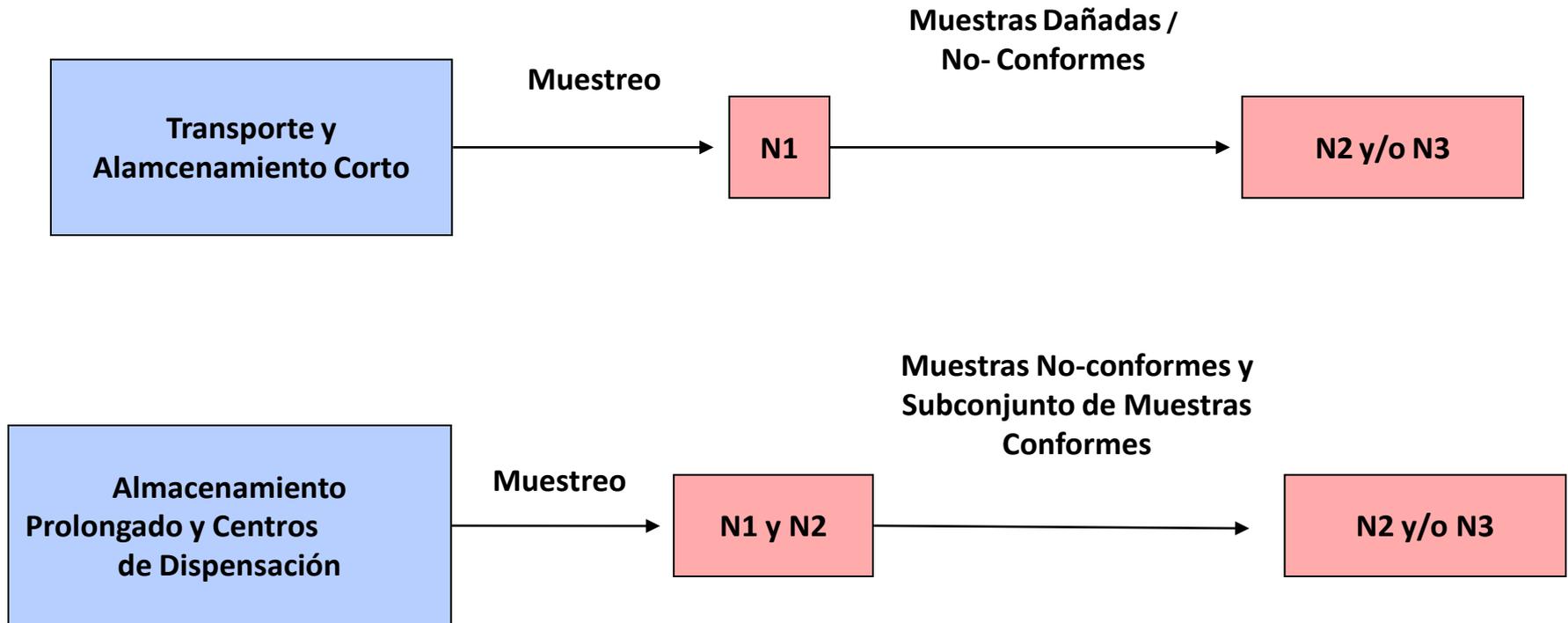
A - Medicamentos con historia previa de buena calidad producidos por fabricantes confiables

B - 1: Falta de información de historia previa de calidad del medicamento.

2: Medicamentos considerados de riesgo debido a historia previa del fabricante o a atributos del producto.

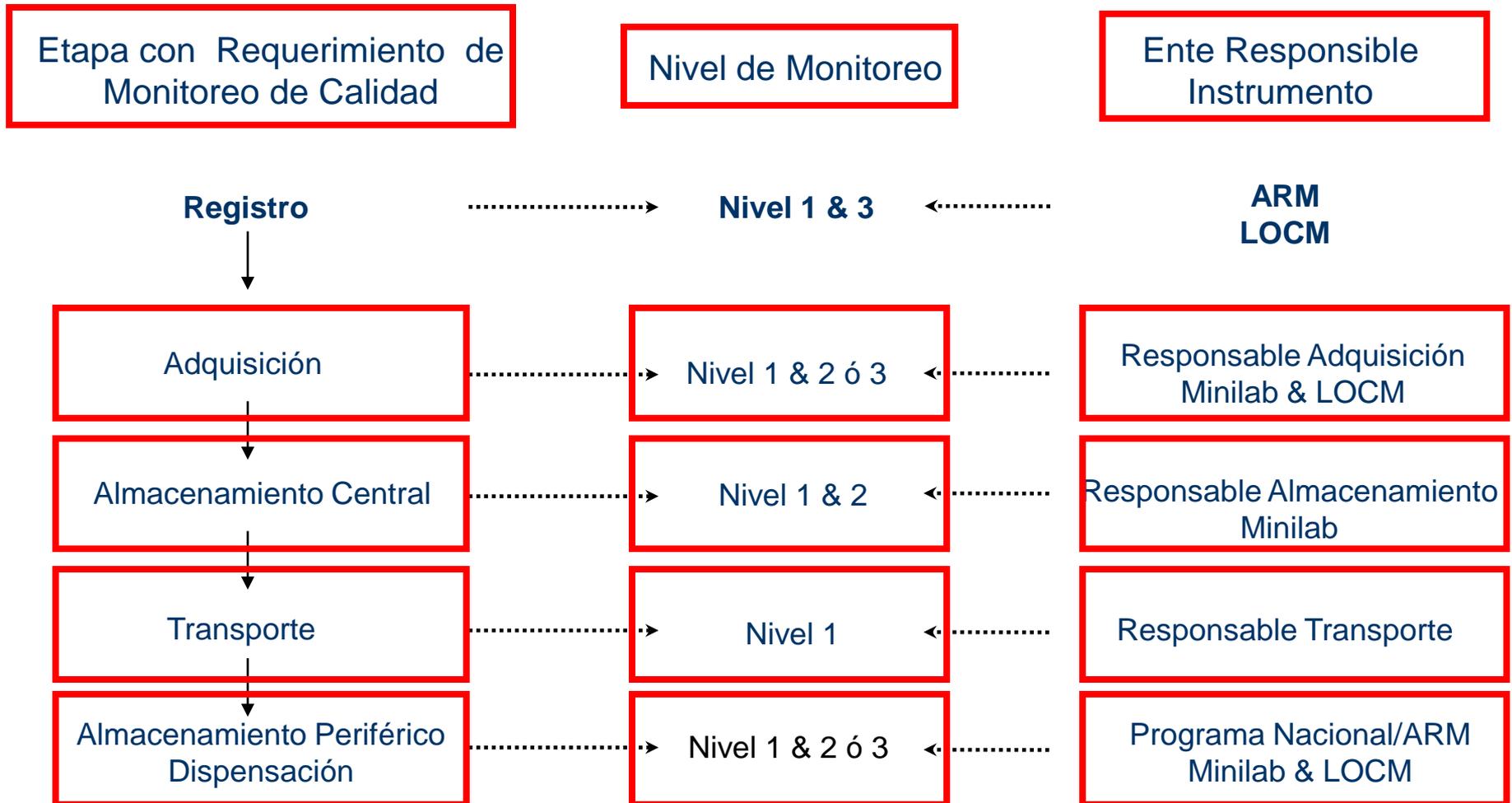
Enfoque de Tres Niveles en la Cadena de Suministro: Distribución y Uso

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES



Enfoque de Tres Niveles ¿Cuándo, Cómo y Quién?

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES



Resumen del Enfoque de Tres Niveles para el Control de Calidad

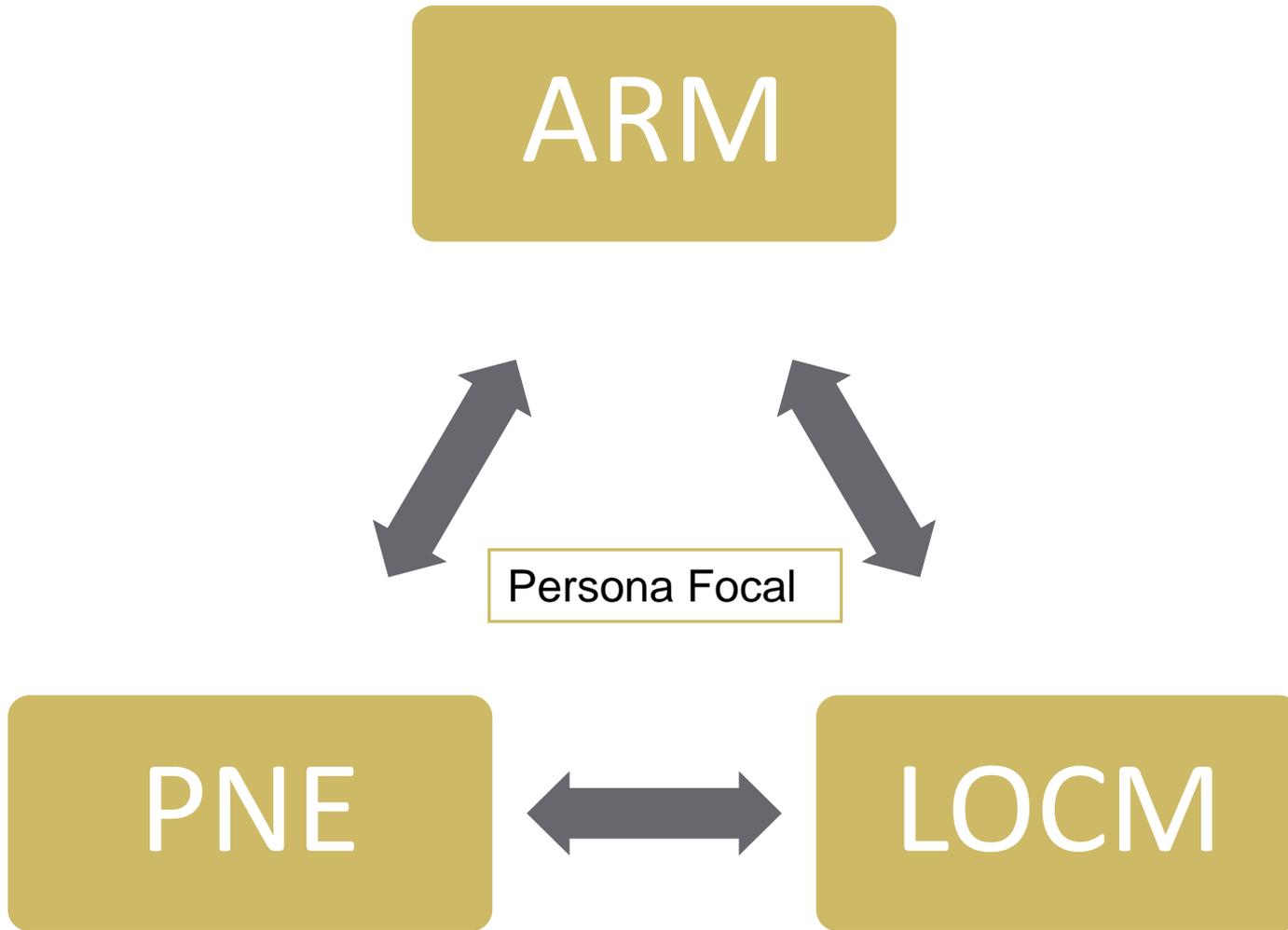
PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

Nivel	Tipo de Análisis	Tipo de Pruebas	Objetivo	Personal responsable de efectuar el análisis
1	Inspección Visual y Física	Visual – Propiedades del inserto y embalaje Física: – Aspecto, condiciones y características físicas del medicamento	Identificar – Medicamentos vencidos – Información insuficiente, errónea y/o fraudulenta – Envase dañado – Daños y/o alteraciones del medicamento	Personal en cada etapa de la cadena de suministro, desde adquisición hasta uso, a nivel local y/o central.
2	Pruebas Rápidas	– Desintegración – Reacciones colorimétricas * – Cromatografía de Capa Delgada	Evaluar cuatro atributos críticos de calidad – Identidad – Contenido – Impurezas – Desintegración	– Personal entrenado en Pruebas Básicas – Personal del LOCM
3	Pruebas Compendiales/ Validadas	De acuerdo a las especificaciones del registro	Evaluar todos los atributos críticos de calidad	Personal del LOCM

* El uso de métodos colorimétricos no es recomendado cuando existe un método de CCD para el mismo medicamento. Las pruebas de CCD proveen información sobre tres atributos críticos (Identidad, Contenido e Impurezas). En tanto que las pruebas colorimétricas de campo solo proveen información para un solo atributo críticos(Identidad)

Coordinación del Enfoque de Tres Niveles para Monitoreo de Calidad de Medicamentos (MCM)

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES



- ▶ **Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM)**
 - Cumplimiento de las regulaciones
 - Coordinación con oficinas descentralizadas

- ▶ **Laboratorio Oficial para el Control de Medicamentos (LOCM)**
 - Realiza pruebas de Control de Calidad (CC) de los medicamentos
 - Proporciona asistencia técnica a las personas que realizan las pruebas en el campo

- ▶ **Programa Nacional de la Enfermedad (PNE)**
 - Estrategia de muestreo
 - Algunas pruebas de CC

- ▶ Coordina las actividades de MCM
- ▶ Supervisa la implementación
- ▶ Garantiza la correcta ejecución del muestreo y de las pruebas
- ▶ Prepara y difunde el informe
- ▶ Implementa las medidas preventivas y correctivas (CAPA) según se necesite

Jefe del Equipo del Sitio Centinela

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

- ▶ Supervisa las actividades de MCM en el sitio centinela
- ▶ Enlace entre la Persona Focal de MCM y el sitio centinela
- ▶ Revisa los datos y redacta los informes
- ▶ Lleva a cabo los entrenamientos

- ▶ El enfoque de tres niveles permite
 - De un modo eficiente
 - Rápido
 - En ámbitos diversos
- ▶ Identificar problemas de calidad
 - Para una gama amplia de medicamentos
 - En diferentes etapas de la cadena de suministro
 - En actividades de vigilancia del mercado
- ▶ Expandiendo el alcance de las actividades de monitoreo de calidad y reduciendo la carga impuesta al LOCM

Implementación del Enfoque de Tres Niveles Capacidades Instaladas en los Países

PROMOTING THE QUALITY OF MEDICINES

Línea de Trabajo	Requerimiento mínimo para la implementación efectiva de la Línea de Trabajo	Bolivia		Brasil		Colombia		Ecuador		Guyana		Perú		Surinam		América Central/ Caribe*	
		Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Pruebas Rápidas de Evaluación	Minilab ¹												X				
	Personal Entrenado												X				
Pruebas de Registro (Validadas)	Infraestructura Adecuada												X				
	Laboratorio Funcional y Confiable												X				
	Sistema de Gestión de Calidad (SGC) ²												X				
	Equipo e Insumos ³												X				
Implementación del Enfoque de Tres Niveles	Personal Entrenado												X				
	Soporte Regulatorio/Normativo ⁴												X				
	Institución Coordinadora ⁵												X				
Implementación del Enfoque de Tres Niveles	Manual de procedimientos con definición de roles y responsabilidades para el muestreo y análisis.												X				

Taller de LOCMs en el 2010 en Perú

Taller en el 2011 en Colombia

¹ O cualquier herramienta técnica alternativa

² Laboratorio tiene acreditación ISO 17025; está precalificado por la OMS o el personal ha sido entrenado o tiene conocimiento para la implementación adecuada de SGC.

³Insumos incluyen estándares de referencia apropiados y reactivos. Programa TAP de USP.

⁴ Existen regulaciones o hay guías establecidos por las instituciones relevantes para utilizar este enfoque para el CC de medicamentos

⁵ Puede ser el PNCM, la ARM u otra dependencia del Ministerio de Salud, dependiendo de la organización de país.

Fabricación



Venta al por mayor



Farmacia

Preguntas

Muchas Gracias

This document is made possible by the generous support of the American people through the United States Agency for International Development (USAID). The contents are the responsibility of the Promoting the Quality of Medicines program and do not necessarily reflect the views of USAID or the United States Government.