

Exclusión Acopiador

CUIT	APELLIDO Y NOMBRE, DENOMINACION O RAZON SOCIAL	NORMA
30708260181	ALBIGRAIN SA	Art: 40 Inciso/s: b)-An. VI B) 8., b)-An. VI B) 3.

Cont. Púb. ALFREDO R. SAMPERI, Director (Int.), Dirección de Análisis de Fiscalización Especializada.

e. 09/09/2013 N° 70023/13 v. 09/09/2013

ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

SUBDIRECCION GENERAL DE OPERACIONES IMPOSITIVAS DEL INTERIOR

Disposición N° 144/2013

Asunto: S/Modificación de Régimen de Reemplazos de la Dirección Regional Salta.

Bs. As., 30/8/2013

VISTO el régimen de reemplazos vigente establecido por Disposición N° 58/2012 (SDG OPII), y

CONSIDERANDO

Que por razones de índole funcionales surge la necesidad de modificar el Régimen de Reemplazos para casos de ausencias o impedimentos del Director Regional de la Dirección Regional Salta dependiente de la Subdirección General de Operaciones Impositivas del Interior.

Que en ejercicio de las atribuciones conferidas por la Disposición N° 487/07 (AFIP) y sus modificaciones, procede a disponer en consecuencia.

Por ello,

LA SUBDIRECTORA GENERAL
DE LA SUBDIRECCION GENERAL
DE OPERACIONES IMPOSITIVAS DEL INTERIOR
DISPONE:

ARTICULO 1° — Modificar el Régimen de Reemplazos para casos de ausencias o impedimentos del Director Regional de la Dirección Regional Salta, el que quedará establecido de la forma que seguidamente se indica:

UNIDAD DE ESTRUCTURA	REEMPLAZANTE (en el orden que se indica)
DIRECCION REGIONAL SALTA	Rafael RESNICK BRENNER (Legajo N° 42835/36)
	Néstor Marcelo HERRERA (Legajo N° 37838/12).

ARTICULO 2° — Regístrese, comuníquese a la Dirección de Personal, a la Dirección Regional Salta, publíquese, dése a la Dirección Nacional de Registro Oficial y oportunamente archívese. — Abog. SILVANA P. QUINTEROS, Subdirectora General, Subdirección General de Operaciones Impositivas del Interior, Dirección General Impositiva.

e. 09/09/2013 N° 70013/13 v. 09/09/2013

MINISTERIO DE SALUD

SECRETARIA DE POLITICAS, REGULACION E INSTITUTOS

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

Disposición N° 5569/2013

Bs. As., 3/9/2013

VISTO las Leyes Nros. 16.463, 17.818 y 19.303; los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 (T.O. 1993) y 1490/92; las Resoluciones Conjuntas Nros. 748/92 (ex M.S. y A.S.) y 988/92 (ex M.E. y O.S.P.); la Resolución del Grupo Mercado Común (GMC) N° 88/93 incorporada al Ordenamiento Jurídico Nacional mediante Disposición A.N.M.A.T. N° 5219/97; las Disposiciones (ANMAT) Nros. 2819/04 y 2372/08; el informe de la PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) PE 009-10 (Parte II) y de la ICH (International Conference on Harmonisation): “Guía referida a las Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”; y el expediente N° 1-47-1110-932-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que el artículo 1° de la Ley N° 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° del mencionado cuerpo legal establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que asimismo el artículo 3° de la citada ley prescribe que los productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993).

Que el artículo 1° del Decreto N° 9763/64, reglamentario de la Ley N° 16.463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1° de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.

Que de acuerdo con el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993) en su artículo 1° inciso b) define como principio activo o droga farmacéutica a “toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana”.

Que el aludido Decreto, en su Capítulo III (artículos 7°, 8° y 9°), establece los requisitos que deberán cumplimentar los establecimientos que elaboren y/o fraccionen drogas y/o medicamentos.

Que, de acuerdo con el Decreto de creación N° 1490/92, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) tiene competencia en todo lo referido al control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana, y en todo lo relacionado con el contralor de las actividades, procesos, y tecnologías que se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de los productos, sustancias, elementos y materiales consumidos o utilizados en la medicina humana (artículo 3, incs. a y e).

Que en el marco de la referida competencia, el Decreto N° 1490/92 confiere a la A.N.M.A.T. atribuciones para autorizar y registrar los referidos productos, fiscalizar el cumplimiento de las normas sanidad y calidad establecidas para éstos así como también proceder a la habilitación de las personas físicas o jurídicas que intervengan en las acciones de aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación, depósito y comercialización de los mismos.

Que tales actividades tienen como objetivo primordial garantizar a la población la eficacia, seguridad y calidad de los productos que consume.

Que con el fin de llevar a cabo estas acciones de contralor y las previstas en el artículo 8, inc. n) del Decreto N° 1490/92, resulta necesario contar con un modelo que asegure el control de la industria farmacéutica con uniformidad de criterio, así como también la neutralidad, simetría y reciprocidad en el tratamiento y aplicación de las normas regulatorias de la elaboración de medicamentos desde la materia prima hasta el producto final.

Que en ese entendimiento se dictó la Disposición A.N.M.A.T. N° 2819/04, que adoptó las recomendaciones sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos (aprobadas por la Asamblea Mundial de la Salud en 2003), los informes de la PIC’S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme): “PE 009-1 (Parte II)” y de la ICH (International Conference on Harmonisation): “Guía referida a las Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”, incluida como ANEXO VI de la citada Disposición como Buenas Prácticas de Fabricación para Ingredientes Farmacéuticos Activos, cuyo cumplimiento, o el de la norma que en el futuro pudiera reemplazarla, es obligatorio para los establecimientos dedicados a la fabricación, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA).

Que teniendo en cuenta la conveniencia de capacitar en forma continua a los inspectores, y con el objeto de servir como documento de apoyo —tanto para la autoridad reguladora en las inspecciones como para la industria farmacéutica— en la verificación y aplicación de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación, resulta conveniente aprobar una “Guía para Inspectores sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”, teniendo en cuenta los lineamientos de la Disposición ANMAT N° 2819/04 o de la que en el futuro la reemplace.

Que por otra parte, el objeto de las inspecciones que lleva a cabo esta Administración no es sólo verificar la adecuación de la empresa a las normas de Buenas Prácticas de Fabricación, sino también orientarla en la modificación de aquellos procedimientos de producción, distribución y comercialización que puedan resultar riesgosos para la salud, promoviendo a través de estas dos tareas principales un impacto positivo en el aseguramiento de la calidad de los medicamentos.

Que si en su rol de fiscalización de las Buenas Prácticas de Fabricación esta Administración advirtiera la existencia de deficiencias de cumplimiento de normas aplicables, en uso de las facultades conferidas por el artículo 8° inciso ñ) del Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 341/92, puede adoptar las medidas más oportunas y adecuadas para proteger la salud de la población conforme a la normativa vigente.

Que estimando que las referidas deficiencias pueden implicar consecuencias de diversa envergadura para las empresas involucradas, y con el objeto de asegurar la uniformidad de criterios en la aplicación de la normativa, resulta conveniente que tales deficiencias sean claramente determinadas, no sean ambiguas y se basen en las regulaciones aplicables.

Que en consecuencia, es indispensable proceder a la clasificación de las deficiencias de cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos en deficiencias críticas, mayores y otras deficiencias, adoptándose, a esos fines, un criterio basado en el riesgo involucrado teniendo en cuenta la naturaleza y el alcance de deficiencia advertida.

Que finalmente, y con el objeto de garantizar la transparencia y equidad en los procedimientos seguidos y la proporcionalidad de las acciones a adoptar, resulta conveniente relacionar cada deficiencia de cumplimiento con la medida de prevención que corresponderá implementar en cada caso.

Que, a los efectos de la presente disposición, ha sido considerado como antecedente el documento de “Clasificación de Deficiencias de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación” que como Anexo II forma parte de la Disposición ANMAT N° 2372/08.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:

ARTICULO 1° — Apruébase la “Guía para Inspectores sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”, que como Anexo I forma parte integrante de la presente disposición, como complementaria del Anexo VI de la Disposición ANMAT N° 2819/04.

ARTICULO 2° — Apruébase la “Clasificación de Deficiencias de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”, que como Anexo II forma parte integrante de la presente disposición, como complementaria del Anexo VI de la Disposición ANMAT N° 2819/04.

ARTICULO 3° — Establécese que la presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTICULO 4° — Regístrese; comuníquese a CAEME, COOPERALA, CILFA, CAPGEN Y CAP-DROFAR. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE. — Dr. CARLOS CHIALE, Interventor, A.N.M.A.T.

ANEXO I

A.N.M.A.T. ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
I.NA.ME. INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE INGREDIENTES FARMACEUTICOS ACTIVOS (IFA)
GUIA PARA INSPECTORES

A los fines de la presente norma se entenderá por “PRODUCTO” al material de partida, intermediarios o IFAs que comercialice el establecimiento.

	CAPITULO 1
1.0	ADMINISTRACIÓN E INFORMACIÓN GENERAL
1.1	¿Cuál es la razón social de la empresa?
1.2	¿Existe autorización del funcionamiento del establecimiento por la ANMAT?
1.3	¿Se desarrollan exclusivamente actividades que están dentro del ámbito de la ANMAT?
1.3.1	Se elaboran IFA para la preparación de medicamentos no destinados a la medicina humana?
1.3.2	De ser así, son los mismos y con los mismos requisitos de calidad que los IFA destinados a medicamentos para uso en medicina humana?
1.4	¿Existe prueba de inscripción del DT y/o Co-DT ante la ANMAT?
1.5	¿El Director Técnico y/o Co-DT o profesional / persona responsable según organigrama de la empresa están presentes?
1.6	¿La empresa posee habilitación emitida por Organismos Provinciales y/o Municipales competentes para su funcionamiento?
1.7	¿Fueron exhibidos los planos de distribución de áreas aprobados por la ANMAT?
1.7.1	¿Coinciden con la realidad actual?
1.7.2	En caso de no responder a la realidad actual, señalar los comentarios en observaciones
1.8	¿La empresa realiza actividades de producción en terceros?
1.9	¿Existe documentación que certifique la inscripción/ habilitación por parte de la Autoridad Sanitaria Competente de los laboratorios terceristas contratados?
1.10	¿La empresa realiza actividades de producción para terceros?
1.11	¿Existen contratos que vinculen las partes?
	PSICOTRÓPICOS Y ESTUPEFACIENTES
1.12	¿Se manipulan y/o elaboran IFA psicotrópicos o estupefacientes?

	CAPITULO 2
2.0	RECURSOS HUMANOS
2.1	¿Existen Procedimientos Operativos Normalizados (PON) relativos al personal, incluyendo calificación profesional, capacitación, vestimenta e higiene?
2.2	¿Existe un organigrama completo de la empresa?
2.3	¿Existen descripciones de funciones para el personal ligado a operaciones de producción y control?
2.4	¿Existe personal capacitado en los diferentes niveles de las actividades de producción y control en cantidad adecuada?
2.5	¿Existe un programa de inducción en Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para nuevos empleados?
2.6	¿Existe un programa de capacitación continua para todo el personal?
2.6.1	¿Se mantienen y son evaluados los registros?
2.7	¿La admisión del personal es precedida de un control médico?
2.8	¿El personal de planta es sometido a control de examen médico periódico?
2.9	¿Tiene el personal obligación de comunicar problemas de salud?
2.10	¿Existe un programa de vigilancia médica para garantizar la protección del personal y del producto?
2.11	¿Existen procedimientos escritos para la identificación del personal con enfermedades infecciosas y para evitar el contacto de estas con productos?
2.11.1	¿Se llevan registros?

	CAPITULO 3
3.0	ESTRUCTURA EDILICIA E INSTALACIONES
3.1	Diseño y construcción
3.1.1	El aspecto externo del edificio ¿presenta buena conservación (ausencia de rajaduras, pintura descascarada, filtraciones, etc.)?
3.1.2	¿Existen fuentes de polución o contaminación ambiental en el área circundante al edificio?
3.1.2.1	En caso afirmativo, ¿se adoptan medidas de resguardo?
3.1.3	Los espacios libres y no productivos pertenecientes a la empresa ¿se encuentran en condiciones de orden y limpieza?
3.1.4	Las vías de acceso a la planta ¿están pavimentadas y/o construidas de manera tal que el polvo no sea fuente de contaminación en el interior de la planta?
3.1.5	¿El diseño de la planta permite una fácil limpieza y mantenimiento?
3.1.6	¿Se dispone de espacio adecuado para la ubicación del equipamiento?
3.1.7	¿El equipamiento ubicado en el exterior, brinda una adecuada protección para evitar la contaminación de su contenido?
3.1.8	El flujo de materiales y personal ¿Es adecuado para evitar la contaminación?
3.1.9	¿Existen procedimientos de circulación de materiales y personal?
	¿Se cumple con los procedimientos?
3.1.10	Los pasillos de circulación ¿Se encuentran despejados?
3.1.11	¿Están definidas y disponibles al menos las siguientes áreas de depósito y anexas: <input type="checkbox"/> Recepción de materiales e insumos. <input type="checkbox"/> Expedición productos. <input type="checkbox"/> Muestreo de materiales entrantes <input type="checkbox"/> Cuarentena (antes de liberación o rechazo) de materiales entrantes y de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) e Intermediarios (IM) <input type="checkbox"/> Materiales aprobados <input type="checkbox"/> Materiales rechazados <input type="checkbox"/> Materiales devueltos <input type="checkbox"/> Materiales retirados del mercado
3.1.12	¿Se encuentran separadas las áreas de Control de Calidad de las de Producción?
3.2	Áreas Auxiliares
3.2.1	¿Están accesibles para el personal vestuarios y sanitarios limpios ordenados y ventilados?
	¿Están separados de las áreas de elaboración?

3.2.1.1	¿Estos incluyen: <input type="checkbox"/> Agua fría y caliente <input type="checkbox"/> Jabón líquido o detergente <input type="checkbox"/> Sistemas higiénicos de secado de manos <input type="checkbox"/> Área de duchas en caso necesario <input type="checkbox"/> Armarios separados para la ropa de calle y la de trabajo a fin de evitar la contaminación entre ambas
3.2.1.2	El piso, paredes y techo ¿están en buen estado de conservación?
3.2.1.3	Su ubicación y diseño ¿permite el ingreso a planta con la vestimenta correspondiente?
3.2.1.4	¿Existen recipientes recolectores de residuos en los vestuarios?
3.2.1.5	¿El mobiliario está en buenas condiciones y es de fácil limpieza?
3.2.1.6	¿Hay instrucciones gráficas visibles para la correcta colocación de la vestimenta en los vestuarios y en las áreas donde se requiere?
3.2.2	¿Se instruye al personal a lavarse y/o desinfectarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción?
3.2.3	¿Está prohibido fumar, comer, beber y mascar en la planta de producción?
3.2.4	¿Existe un salón comedor?
3.2.4.1	De existir, ¿se encuentra separado de las áreas de producción?
3.2.4.2	En caso de no disponer de un salón comedor, ¿existen áreas de refrigerio o descanso?
3.2.4.3	Se evita que el personal esté en las áreas de comedor y/o refrigerio con ropa de trabajo que haya estado expuesta a materias primas, intermediarios o productos en cualquiera de las etapas de producción?
3.3	Áreas segregadas
3.3.1	¿Existen áreas independientes y autónomas para la elaboración de sustancias altamente sensibilizantes, de alta actividad farmacológica o alta toxicidad, tales como betalactámicos, citostáticos/citotóxicos y hormonas?
3.3.2	¿Son esas áreas, sus servicios y equipos, independientes y autónomos?
3.3.3	¿Existen medidas para evitar la contaminación cruzada entre materiales que se trasladan de un área segregada a otra?
3.4	Iluminación
3.4.1	¿La iluminación se considera suficiente y su diseño e instalación facilita la limpieza, el mantenimiento y las distintas operaciones?
3.5	Desagües y Residuos
3.5.1	¿Se descartan todos los desechos y residuos en forma sanitaria y de manera inocua identificándose los contenedores y conductos respectivos?
3.6	Sanitización y Mantenimiento
3.6.1	¿Se encuentran las instalaciones en buenas condiciones de mantenimiento y limpieza?
3.6.2	¿Se encuentran disponibles procedimientos para la limpieza y/o inactivación de instalaciones y equipos? ¿En los mismos se asignan responsabilidades para la sanitización y se describen programas, métodos y equipamiento?
3.6.3	¿Existe un programa escrito de control de plagas así como un registro de su ejecución?
3.6.4	¿Existe un Procedimiento Operativo Normalizado (PON) que describa el procedimiento de control de plagas?
3.6.5	¿Indica las sustancias utilizadas para tal fin?
3.6.6	Las sustancias empleadas ¿están autorizadas por la Autoridad Sanitaria competente?
3.6.7	¿El procedimiento garantiza que se evite que roenticidas y/o agentes fumigantes contaminen materias primas, materiales de acondicionamiento, productos semielaborados y productos terminados?

	CAPITULO 4
4.0	SISTEMAS DE SERVICIOS
4.1	Servicios
4.1.1	¿Existe un programa de calificación y monitoreo continuo de los servicios de apoyo críticos (HVAC, agua, etc.)?
4.1.1.1	Se cumple con el programa?
4.1.2	¿Se dispone de esquemas tipo diagramas de flujo para los sistemas de los distintos servicios?
4.1.3	¿Existen sistemas de <input type="checkbox"/> ventilación <input type="checkbox"/> inyección de aire filtrado <input type="checkbox"/> extracción de aire <input type="checkbox"/> aspiración localizada de polvos en las áreas productivas que lo requieran según las operaciones, en especial en las áreas donde los IFA se encuentran expuestos al medio ambiente?
4.1.3.1	¿Las áreas que lo requieran cuentan con registradores de presión diferencial, temperatura y humedad?
4.1.4	¿En caso de utilizarse aire comprimido, el mismo está libre de agua y aceite?
4.1.5	El control de aire recirculado, ¿es suficiente para evitar la contaminación y la contaminación cruzada?
4.1.6	¿Están correctamente identificadas las cañerías permanentes?
4.1.7	¿Están diseñados los desagües a modo de evitar el reflujo?
4.2	Sistemas de Agua
4.2.1	¿Cuál es la procedencia del agua utilizada en la empresa? <input type="checkbox"/> Red pública <input type="checkbox"/> Pozos artesianos, semiartesianos <input type="checkbox"/> Otros (describir)
4.2.2	En caso de ser necesario, ¿se hace algún tratamiento para potabilizar el agua antes de su almacenamiento?
4.2.3	El tratamiento elegido ¿garantiza la potabilización?
4.2.4	¿La empresa posee tanques de agua?
4.2.4	¿Existen procedimientos operativos normalizados para la limpieza de los tanques de agua?
4.2.4.1	¿Se hace la limpieza con frecuencia al menos anual?
4.2.4.2	¿Se exhiben registros?
4.2.5	¿Se realizan los controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable?
4.2.5.1	¿Con qué frecuencia?
4.2.5.2	¿Se exhiben registros?
4.2.6	¿Son rotados los sitios de muestreo?
4.2.7	¿El agua utilizada para el lavado de equipos, utensilios y envases posee al menos calidad de agua potable?
4.2.8	¿Las cañerías visibles utilizadas para el transporte del agua potable están en buen estado de conservación?
4.2.9	¿Existe un programa de mantenimiento preventivo que incluya los componentes del sistema de agua potable?
4.2.9.1	¿Se exhiben registros?
4.2.10	El sistema de obtención de agua, ¿demuestra ser adecuado para el fin utilizado?
4.2.11	El proceso ¿cumple los requerimientos de calidad de agua potable? Si no fuera así, ¿se cuenta con documentación que avale el uso de agua proveniente del propio proceso?
4.2.12	Cuando corresponda usar agua calidad farmacéutica (agua purificada, agua purificada estéril, agua para inyectables) ¿Está validado y monitoreado el sistema de tratamiento de agua con límites de alerta y acción establecidos según las especificaciones de las farmacopeas internacionalmente reconocidas para esa clase de agua?

4.2.13	Cuando se elabora un IFA no es estéril que será utilizado en la elaboración de productos estériles no inyectable, se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua purificada?
4.2.14	Cuando se elabora un IFA estéril que no será utilizado en la elaboración de productos inyectables, se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua purificada estéril?
4.2.15	Cuando se elabora un IFA no estéril pero que será utilizado en la elaboración de productos inyectables, se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua para inyectables?
4.2.16	Cuando se elabora un IFA estéril y apirógeno se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua para inyectables?

	CAPITULO 5
5.0	SISTEMAS COMPUTARIZADOS
5.1	¿Están validados los sistemas computarizados relacionados con las BPF?
5.1.1	Si no lo están, es el sistema desafiado y ha sido desafiado?
5.2	¿Se encuentran disponibles las calificaciones de Instalación y Operación de Software y Hardware?
5.3	¿Existe validación retrospectiva para los sistemas que no fueron validados durante la instalación?
5.4	¿Se realizan controles para prevenir el acceso a personas no autorizadas? ¿Existen controles para prevenir cambios en los datos? ¿Existen controles para evitar omisiones en los datos? ¿Existe un documento de registro de cambios en los datos, persona que realiza tales cambios, fecha de origen de datos y fecha de las modificaciones?
5.5	¿Existen procedimientos escritos disponibles para la operación y el mantenimiento de sistemas computarizados?
5.6	¿Se verifica el ingreso de datos críticos en una segunda instancia (segundo operador, o el sistema por sí mismo)?
5.7	¿Se registran e investigan los incidentes del sistema computarizado?
5.8	Los cambios en el sistema computarizado ¿Se realizan mediante procedimientos escritos?
5.9	¿Se protege la información para casos de caídas del sistema? ¿Se realizan Back Ups periódicamente?

	CAPÍTULO 6
6.0	DOCUMENTACIÓN Y REGISTROS
6.1	Sistemas de Documentación y Especificaciones
6.1.1	¿Existen procedimientos escritos describiendo: preparación, revisión, aprobación, y distribución de documentos relacionados con las operaciones fabricación?
6.1.2	¿Existen procedimientos para la emisión, revisión, reemplazo y/o retiro de los documentos controlados? ¿Se registran estas acciones?
6.1.3	¿Existen procedimientos escritos para el manejo de muestras de retención? ¿Está especificado el período de retención?
6.1.4	¿El período de retención de muestras de IFA, es al menos de 1 año posterior a la fecha de vencimiento del lote?
6.1.5	¿Están salvadas, fechadas y firmadas todas las correcciones en los documentos? ¿Son legibles los datos originales?
6.1.6	¿Los documentos, sus copias o formatos electrónicos están disponibles?
6.1.7	¿Están establecidas las especificaciones para todos los materiales, IM críticos e IFAs?
6.1.8	¿Son auténticas y seguras las firmas electrónicas?
6.2	Registros de Uso y Limpieza de Equipos
6.2.1	¿Existen registros de uso, limpieza, sanitización y/o esterilización, mantenimiento y liberación para los equipos?
6.2.2	¿Figura en los registros la siguiente información: ? <input type="checkbox"/> Fecha <input type="checkbox"/> Hora <input type="checkbox"/> Producto y número de lote <input type="checkbox"/> Persona que realizó la limpieza <input type="checkbox"/> Persona que realizó el mantenimiento
6.2.3	Los registros de limpieza, ¿forman parte del registro de lote?
6.2.4	Se llevan registros de mantenimiento y uso (log books) de equipos de producción y control?
6.3	Registros de Materiales de Partida, IM, Material de Empaque y Rotulado de IFAs
6.3.1	¿Figura en los registros la siguiente información: ? <input type="checkbox"/> Nombre del Elaborador y el Proveedor. <input type="checkbox"/> Identidad y Cantidad. <input type="checkbox"/> Número de control o identificación del Elaborador. <input type="checkbox"/> Fecha de la recepción. <input type="checkbox"/> Número asignado en la recepción. <input type="checkbox"/> Número de análisis, resultados y conclusión. <input type="checkbox"/> Registros trazables del uso. <input type="checkbox"/> Revisión de documentación de materiales de empaque y rotulado de IFAs mostrando conformidad con las especificaciones. <input type="checkbox"/> Decisión final con aprobación o rechazo.
6.3.2	¿Son mantenidos los formatos maestros de los rótulos aprobados para su comparación con los emitidos?
6.4	Formulas Maestras de Producción
6.4.1	¿Existen instrucciones maestras escritas para la elaboración de cada IM/ IFA, indicando: método de preparación, cumplimiento con especificaciones, fecha y firma del operador y supervisión, mediante firma, por un responsable de Garantía de Calidad?
6.4.2	¿Poseen las guías de producción la siguiente información: ? <input type="checkbox"/> Nombre del Producto, incluyendo código de identificación en la documentación <input type="checkbox"/> Lista completa de materias primas. <input type="checkbox"/> Establecimiento exacto de las cantidades necesarias de cada materia prima o intermediario o cálculo para cada tamaño de lote, incluyendo la unidad de medida y la justificación de eventuales variaciones en las cantidades <input type="checkbox"/> Área de producción y equipos a utilizar en cada etapa <input type="checkbox"/> Instrucciones detalladas de producción incluyendo: secuencias a seguir, especificaciones del proceso, instrucciones de muestreo, controles en proceso, rangos de los parámetros, tiempos límites para cada etapa, rendimientos esperados y precauciones a seguir; anotaciones especiales <input type="checkbox"/> Instrucciones para el almacenamiento del intermediario/IFAs, materiales de acondicionamiento y rotulado, condiciones y tiempos límites
6.5	Registros de Lote
6.5.1	¿Son revisados los Registros de Lote antes de la emisión para asegurar su versión correcta? ¿Son fechados y firmados al ser emitidos?
6.5.2	¿Muestran los Registros de Lote un único número de lote? En caso de producciones continuas, ¿se indica fecha y hora de elaboración?
6.5.3	¿Los registros de lote contienen, al menos, la siguiente información de cada etapa significativa del proceso?: <input type="checkbox"/> Fecha y Hora (si corresponde) <input type="checkbox"/> Identificación de los equipos principales involucrados en la producción <input type="checkbox"/> Identificación de los materiales utilizados <input type="checkbox"/> Resultados reales registrados para parámetros críticos del proceso <input type="checkbox"/> Muestreo realizado <input type="checkbox"/> Firmas de personas que llevaron a cabo las operaciones y supervisaron las etapas críticas <input type="checkbox"/> Controles de proceso y resultados de análisis de laboratorio <input type="checkbox"/> Rendimiento real en etapas y tiempos del proceso <input type="checkbox"/> Descripción de envases y rótulos utilizados <input type="checkbox"/> Rótulos representativos <input type="checkbox"/> Desvíos detectados, evaluación y su investigación <input type="checkbox"/> Resultados del análisis para la liberación del lote

6.6	Registros de Laboratorio de Control de Calidad
	¿Los registros de análisis de laboratorio, contienen, al menos, la siguiente información?: <input type="checkbox"/> Descripción de la muestra incluyendo: nombre, N° de Lote, fecha de muestreo, cantidad de muestra, fecha de recepción <input type="checkbox"/> Referencia sobre el método utilizado <input type="checkbox"/> Referencia sobre la preparación de estándares de referencia y/o soluciones de estándares y reactivos
6.6.1	<input type="checkbox"/> Registro completo de todos los datos crudos generados: cromatogramas, espectros y otros registros debidamente identificados <input type="checkbox"/> Hoja de cálculo incluyendo por ejemplo unidades de medida, factores de conversión y equivalencias <input type="checkbox"/> Informe final de los resultados y su comparación con los criterios de aceptación <input type="checkbox"/> Fecha y firma de la persona/s que realizó los ensayos <input type="checkbox"/> Fecha y firma de un supervisor sobre revisión de resultados
6.6.2	¿Se mantienen los informes para verificar? : <input type="checkbox"/> Eventuales modificaciones en métodos de análisis establecidos <input type="checkbox"/> Calibraciones periódicas de los instrumentos de laboratorio <input type="checkbox"/> Estudios de estabilidad realizados <input type="checkbox"/> Investigaciones sobre resultados fuera de especificaciones
6.7	Revisión de Registros de Lote
6.7.1	¿Existen procedimientos escritos para la revisión de los Registros de Lote?
6.7.2	¿Antes de la liberación de los lotes de IFAs, los registros de producción del lote y los de controles de laboratorio de las etapas críticas del proceso, son revisados y aprobados por Garantía de Calidad/Unidad de Calidad?
6.7.2.1	¿Los registros de producción de lote y de controles de laboratorio de etapas no críticas del proceso, son revisados y aprobados por personal de Producción siguiendo procedimientos aprobados por Garantía de Calidad/Unidad de Calidad?
6.7.3	¿Se analizan los desvíos, resultados fuera de especificaciones y su investigación como parte de la revisión del Registro de Lote, previo a su liberación?
6.7.4	¿Libera Dirección Técnica o profesional autorizado por la misma todos los IFA e IM que son elaborados y comercializados por la empresa?

	CAPÍTULO 7
7.0	MANEJO DE MATERIALES
7.1	Controles Generales
7.1.1	¿Existen procedimientos escritos para el manejo de recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, muestreo, análisis, aprobación y/o rechazo de materiales?
7.1.2	¿Existe un programa para la calificación de proveedores de materiales críticos?
7.1.2.1	Se cumple con el programa?
7.1.3	¿Los materiales de partida críticos son adquiridos a proveedores aprobados por Garantía de Calidad/Unidad de Calidad?
7.1.3.1	¿Los materiales de partida cumplen con las especificaciones?
7.1.4	¿Se conoce el nombre y la dirección del fabricante original en caso que el proveedor no sea el fabricante?
7.1.5	¿Se maneja el cambio de proveedor de materiales de partida críticos de acuerdo a procedimientos escritos de control de cambios?
7.2	Recepción y Cuarentena
7.2.1	Desde el ingreso y hasta su aprobación, ¿son examinados visualmente los materiales para determinar? <input type="checkbox"/> Correcto rotulado <input type="checkbox"/> Contenedores dañados <input type="checkbox"/> Precintos rotos <input type="checkbox"/> Contaminación o alteraciones
7.2.2	¿Los materiales son mantenidos bajo cuarentena para ser muestreados, analizados y examinados hasta su liberación para uso?
7.2.3	Los materiales a ser ingresados en tanques o silos, (solventes o stock en silos) ¿son identificados y aprobados antes de ser mezclados con materiales ya existentes en el stock?
7.2.4	¿Existen procedimientos escritos para evitar la descarga errónea de materiales en el stock existente?
7.2.5	Si los graneles provienen de transportes en tanques cisterna no dedicados, ¿se asegura que no existe contaminación mediante la implementación de? <input type="checkbox"/> certificado de limpieza de la cisterna <input type="checkbox"/> análisis de trazas de impurezas <input type="checkbox"/> auditorías a proveedores
7.2.6	¿Se encuentran identificados los contenedores principales y sus correspondientes conductos, así como las líneas de llenado?
7.2.7	¿Está identificada con número de lote cada entrega de materiales? ¿Existe un sistema para identificar el estado de cada lote?
7.3	Muestreo y Análisis de Materiales de Producción Recibidos
7.3.1	¿Se realiza al menos un ensayo, antes del uso, para verificar la identidad de cada bulto de materiales de partida?
7.3.2	En caso de proveedores y transportistas calificados, ¿se realiza ensayos de los materiales, a excepción del de identificación que se debe realizar a cada bulto en cada ingreso, a intervalos determinados, relacionados con la frecuencia de ingresos de esos materiales?
7.3.3	¿Son representativas del total de lote las muestras analizadas?
7.3.4	En los métodos de muestreo, ¿se describe? <input type="checkbox"/> Norma de muestreo <input type="checkbox"/> N° de contenedores a ser muestreados. <input type="checkbox"/> De qué parte del contenedor se toma la muestra. <input type="checkbox"/> Instrumentos/ utensilios a ser utilizados <input type="checkbox"/> Cantidad de muestra a ser tomada.
7.3.5	¿Se realiza el muestreo en áreas definidas, diseñadas para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada?
7.3.6	¿Se identifican los contenedores que fueron muestreados?
7.4	Almacenamiento
7.4.1	¿Se almacenan los materiales en ambientes con condiciones de temperatura y humedad acorde a sus especificaciones de conservación y de manera de prevenir degradación, contaminación y contaminación cruzada?
7.4.2	¿Se almacenan los bultos separados del piso para facilitar la limpieza? ¿Se almacenan los bultos separadamente para facilitar la inspección?
7.4.3	¿Cumplen los materiales sus respectivas condiciones de almacenamiento? ¿Para su uso, se sigue el principio FEFO?
7.4.4	¿Son mantenidos en un sector de acceso restringido los materiales rechazados para prevenir su uso en la elaboración?
7.5	Reevaluación
7.5.1	¿Está determinado en base a estudios previos el tiempo máximo y condiciones de almacenamiento de materiales de partida e IM?

	CAPÍTULO 8
8.0	PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO
8.1	Operaciones de Producción
8.1.1	¿Está definido por la empresa el punto de inicio de la producción de los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs)?
8.1.2	¿Existe un fundamento para esta decisión?
8.1.3	¿Están identificados las etapas críticas y los puntos críticos de control?
8.1.4	Las balanzas e instrumentos de medición, ¿poseen precisión para el uso propuesto?

8.1.5	Los contenedores con material fraccionado, ¿poseen un rótulo indicando nombre del material, número de lote o de control, peso o medida en el nuevo envase y fecha de reanálisis (si son aplicables)?
8.1.6	¿Se verifican las operaciones de pesada o fraccionamiento por personal de Producción?
8.1.7	¿Son corroboradas, o sujetas a un control equivalente, todas las operaciones críticas?
8.1.8	¿Se comparan los rendimientos reales con los esperados en las distintas etapas de producción?
8.1.9	¿Se investigan explican y documentan las desviaciones en los rendimientos asociados con etapas críticas para determinar su impacto en la calidad de los lotes resultantes?
8.1.10	¿Se investiga, explica y documenta cualquier desviación ocurrida?
8.1.11	¿Existen en los equipos rótulos de estado o puede conocerse su estado de alguna otra manera?
8.2	Tiempos Límites
8.2.1	¿Se cumplen los tiempos límites especificados en las instrucciones de producción?
8.2.2	¿Están determinadas las condiciones de almacenamiento que aseguren la aptitud de uso de los intermediarios necesarios para procesos posteriores?
8.3	Muestreo y Controles en Proceso
8.3.1	¿Están establecidos por Garantía de Calidad los puntos críticos del proceso para monitorear la evolución y el control de las distintas etapas del mismo?
8.3.2	¿Están escritos y aprobados los controles críticos en proceso, monitoreo de procesos críticos, incluyendo puntos críticos de control y métodos utilizados?
8.3.3	¿Se encuentra calificado el personal de producción que realiza los controles en proceso y documenta los resultados en el registro de lote?
8.3.4	¿Existen procedimientos escritos para métodos de muestreo de materiales en proceso, IFAs e IM basados en prácticas científicas?
8.3.5	¿Se asegura que el muestreo no cause contaminación en la muestra ni en el producto?
8.4	Mezclado de Lotes de Intermediarios e IFAs
8.4.1	¿Se evita mezclar lotes fuera de especificación con otros lotes elaborados, con el propósito de cumplir con las especificaciones?
8.4.2	¿Los lotes incorporados en las mezclas, son elaborados usando procesos establecidos y analizados individualmente antes del mezclado, cumpliendo todos con sus especificaciones?
8.4.3	¿Está correctamente documentada la operación de mezclado de lotes?
8.4.4	¿Se analiza el lote producto de la mezcla para evaluar conformidad con las especificaciones?
8.4.5	¿Existe trazabilidad retrospectiva del lote mezcla a los lotes individuales?
8.4.6	Si se conoce que ciertos parámetros físicos de los IFAs resultantes de la mezcla son críticos, por ejemplo los usados en formas sólidas orales o suspensiones, ¿se encuentran validadas las operaciones de mezclado a fin de demostrar la homogeneidad de los lotes?
8.4.7	¿Cuando el proceso de mezclado afecta la estabilidad de los lotes, se realizan estudios de estabilidad a los lotes mezcla?
8.4.8	¿Se basa la fecha de vencimiento o reanálisis en el lote más antiguo de la mezcla?
8.5	Control de la Contaminación
8.5.1	¿Se asegura mediante controles adecuados de los materiales remanentes transferidos al siguiente paso del proceso de sucesivos lotes de un mismo IM o IFA, que no está afectado el perfil de impurezas del producto final?
8.5.2	¿Se toman precauciones en las operaciones de producción para evitar la contaminación de IM e IFAs con otros materiales?
8.5.3	¿Se toman precauciones específicas para evitar la contaminación luego de la purificación de los IFAs?

	CAPÍTULO 9
9.0	ENVASADO Y ROTULADO IDENTIFICATORIO DE IFAs E INTERMEDIARIOS
9.1	Generalidades
9.1.1	¿Existen procedimientos escritos donde se describe recepción, identificación, cuarentena, muestreo, análisis y liberación de materiales de empaque y rótulos?
9.1.2	¿Están establecidas las especificaciones para todos los materiales de empaque y rótulos?
9.1.3	¿Se mantienen registros de cada ingreso de materiales de empaque y rótulos?
9.2	Materiales de Empaque
9.2.1	¿Existe evidencia documentada de que el material de empaque y/o contenedores proveen adecuada protección contra deterioro o contaminación durante el transporte y almacenamiento?
9.2.2	¿Se encuentran limpios los contenedores de modo que sean adecuados para el fin propuesto?
9.2.3	¿Existen procedimientos escritos para la limpieza de los contenedores? ¿Son eliminadas completamente las etiquetas anteriores?
9.3	Emisión y Control de Rótulos
9.3.1	¿Se encuentra restringido el acceso al área de depósito de los rótulos y etiquetas?
9.3.2	¿Existen procedimientos para la conciliación de etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas? ¿Se encuentran las diferencias investigadas y aprobadas por Garantía de Calidad?
9.3.3	¿Se destruyen las etiquetas codificadas con N° de lote y Vencimiento no utilizadas? ¿Son destruidos todos los rótulos vencidos y obsoletos? ¿Se documenta estas actividades?
9.3.4	¿Son chequeados los dispositivos de impresión para verificar que las impresiones cumplen con las especificaciones del registro de lote? ¿Se realiza una inspección para corroborar el correcto rotulado sobre los productos empacados?
9.3.5	¿Se incluye un ejemplar del rótulo representativo correspondiente en el registro de lote?
9.4	Operaciones de Envasado y Rotulado
9.4.1	¿Existen procedimientos escritos para asegurar que se utilizan los materiales de empaque y rótulos correctos?
9.4.2	¿Existe separación física o virtual cuando se realizan varias operaciones de envase y rotulado al mismo tiempo?
9.4.3	Los rótulos, ¿Incluyen, al menos, la siguiente información: ? <input type="checkbox"/> Nombre del producto <input type="checkbox"/> N° de Lote o código <input type="checkbox"/> Fecha de vencimiento o de reanálisis <input type="checkbox"/> Condiciones de Almacenamiento (cuando esta información es crítica para asegurar la calidad)
9.4.4	Si los IM/IFAs son transferidos fuera del control del fabricante, ¿se incluye en el rótulo la siguiente información (además de lo indicado en 9.4.3): ? <input type="checkbox"/> Nombre y dirección del fabricante. <input type="checkbox"/> Cantidad <input type="checkbox"/> Condiciones especiales de transporte (si es aplicable). <input type="checkbox"/> Condiciones especiales de almacenamiento (si es aplicable). <input type="checkbox"/> Requerimientos legales (si es aplicable). Para los IFAs que poseen fecha de vto. y/o reanálisis, ¿se indica la fecha de vencimiento o reanálisis en el rótulo y/o en el certificado de análisis?
9.4.5	¿Son inspeccionadas las instalaciones para empaque y rotulado antes de su uso para asegurar que no existen materiales que no corresponden al lote elaborado, documentándose su realización?
9.4.6	¿Se utilizan precintos o sellos en los envases de IFAs o IM transferidos a destinos fuera del control del fabricante que alerten al receptor acerca de la posibilidad de haber sido violados y que el producto se halle alterado?

	CAPÍTULO 10
10.0	ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN
10.1	Procedimientos de Almacenamiento
10.1.1	¿Existen áreas adecuadas de depósito de materiales? ¿Requieren los materiales humedad y temperatura controladas? ¿Existen registros de las condiciones de almacenamiento mantenidas?
10.1.2	¿Se dispone de áreas dedicadas a cuarentena, productos rechazados, devoluciones o productos recuperados y retiros del mercado o existe un sistema alternativo para prevenir su uso no autorizado o accidental hasta que se tome una decisión sobre su destino?

10.2	Procedimientos de Distribución
10.2.1	¿Se asegura que los productos no sean distribuidos fuera de la empresa antes de la liberación por Garantía de Calidad y Dirección Técnica?
10.2.2	¿Se asegura que las condiciones de transporte no producen efectos adversos en la calidad del producto?
10.2.3	El fabricante, ¿toma medidas para asegurar que el responsable del transporte conoce y cumple con las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte?
10.2.4	¿Posee un sistema de registro de distribución que facilite la recuperación de los lotes en caso de retiro del mercado? ¿Existen procedimientos escritos para el retiro del mercado?

	CAPÍTULO 11
11.0	CONTROL DE CALIDAD
11.1	Controles Generales
11.1.1	¿Se dispone de instalaciones de laboratorio de control de calidad adecuadas para llevar a cabo los controles?
11.1.2	¿Existen procedimientos escritos para muestreo, evaluación, aprobación o rechazo, registro y archivo de datos de laboratorio y procedimientos de análisis revisados y aprobados por Garantía de Calidad?
11.1.3	¿Las especificaciones para IFAs son consistentes con los procesos de fabricación? ¿Incluyen el estudio de impurezas?
11.1.4	Si los IFAs poseen especificaciones de calidad microbiológica y/o endotoxinas, ¿se han establecido límites de acción apropiados?
11.1.5	¿Se documentan los controles de laboratorio en el momento de su ejecución? ¿Se documentan y explican las desviaciones de los procedimientos descriptos?
11.1.6	¿Existen procedimientos escritos para la preparación de reactivos y soluciones de estándares? ¿Poseen los mismos fecha de caducidad?
11.1.7	¿Se dispone de estándares primarios almacenados bajo condiciones adecuadas? ¿Esté documentado el origen de los estándares primarios? ¿Se cuenta con los certificados de análisis de origen de los estándares? ¿Se llevan registros de uso y almacenamiento de los mismos?
11.1.8	Si un estándar primario no es provisto por un organismo oficial, ¿Se han realizado los ensayos necesarios para establecer identidad y pureza del estándar primario?
11.1.9	¿Existen procedimientos para la preparación, identificación, ensayo, almacenamiento y aprobación de estándares de referencia secundarios? ¿Se determina la adecuabilidad del estándar secundario frente a un estándar primario previamente al uso? ¿Se reevalúan periódicamente los estándares secundarios según un protocolo escrito?
11.2	Evaluación de Intermediarios e IFAs
11.2.1	¿Se realizan ensayos de laboratorio sobre cada lote de IM o IFA para determinar su cumplimiento con especificaciones?
11.2.2	¿Existe un perfil de impurezas establecido para cada IFA?
11.2.2.1	¿Se compara el perfil de las impurezas a intervalos de tiempo definidos contra datos históricos o frente a perfiles de impurezas requeridos por la Autoridad Sanitaria?
11.2.3	¿Se realizan los ensayos microbiológicos en caso de requerirse en las especificaciones de calidad?
11.3	Certificados de análisis
11.3.1	¿Se emiten certificados de análisis auténticos sobre cada lote de IM o IFA cuando estos son solicitados?
11.3.2	¿Posee el certificado de análisis la siguiente Información? <input type="checkbox"/> Nombre del IM o IFA <input type="checkbox"/> N° de Lote <input type="checkbox"/> Fecha de Liberación <input type="checkbox"/> Fecha de Vencimiento (si es aplicable) <input type="checkbox"/> Fecha de Reanálisis (si es aplicable)
11.3.3	¿Se han realizado todos los ensayos mencionados en el certificado de análisis? ¿Figuran los límites de aceptación los resultados numéricos obtenidos y una referencia a los métodos analíticos utilizados?
11.3.4	Los certificados de análisis ¿están debidamente fechados y firmados por una persona responsable de Garantía de Calidad y Dirección Técnica? ¿Figura el nombre, dirección y número de teléfono del elaborador?
11.3.5	Si un certificado de análisis es emitido por un tercero (reacondicionador o reprocesador), ¿figura el nombre, domicilio y N° de teléfono del mismo? ¿Se hace referencia al fabricante original y se incluye una copia del certificado de análisis de origen?
11.4	Monitoreo de Estabilidad de IFAs
11.4.1	¿Se lleva a cabo un programa preestablecido de estudios de estabilidad natural? ¿Justifican estos estudios las condiciones de almacenamiento, fecha de vencimiento y de reanálisis?
11.4.2	¿Están validadas todas las técnicas analíticas utilizadas en los estudios de estabilidad?
11.4.3	¿Se almacenan las muestras en el mismo tipo de envase que los envases de venta?
11.4.4	¿Se realizan estudios de estabilidad sobre los tres primeros lotes de producción comercial?
11.4.4.1	¿Se incorpora a estos estudios de estabilidad al menos un lote por año? ¿Se realizan ensayos al menos anualmente para confirmar estabilidad?
11.4.5	Para IFAs con menos de un año de fecha de caducidad, ¿se realizan ensayos mensualmente durante los tres primeros meses y luego, a intervalos de tres meses?
11.5	Fechas de Vencimiento y de Reanálisis
11.5.1	¿Existe información disponible sobre estabilidad de IM que avalen los periodos de vida útil asignados a los mismos?
11.6	Muestras de Retención
11.6.1	¿Se conservan muestras de retención por un periodo de un año después de la fecha de vencimiento o tres años luego de su distribución, seleccionándose el periodo más amplio?
11.6.2	¿Se almacenan las muestras de retención en el mismo sistema de envase que el del mercado o sistemas de envase equivalente?
11.6.3	¿Se guarda la cantidad de muestra suficiente para realizar al menos tres ensayos completos según especificaciones o monografías de farmacopeas?

	CAPÍTULO 12
12.0	VALIDACIONES
12.1	Política de Validaciones
12.1.1	¿Está documentada la política de validaciones de la empresa?
12.1.2	¿Están identificados todos los parámetros críticos definidos a partir de la fase de desarrollo del producto o por medio de datos históricos para que las operaciones resulten reproducibles? ¿Están definidos los rangos de operación?
12.1.3	¿Están validadas todas las etapas críticas de la operación?
12.2	Documentación de Validación
12.2.1	¿Se ha establecido un plan de validaciones? ¿Está aprobado por Garantía de Calidad?
12.2.2	¿Se encuentran especificados en los protocolos de validación los siguientes puntos?: <input type="checkbox"/> Etapas Críticas del Proceso <input type="checkbox"/> Criterios de Aceptación <input type="checkbox"/> Tipo de Validación <input type="checkbox"/> Número de corridas del proceso
12.2.3	¿Se emite un informe de validación resumiendo todos los resultados obtenidos, incluyendo cambios recomendados para corregir deficiencias?
12.2.4	¿Toda variación del protocolo de Validación se documenta con la justificación correspondiente?

12.3	Calificaciones
12.3.1	¿Está finalizada la calificación de los equipos críticos y sistemas auxiliares antes del comienzo de los procesos de validación?
12.3.2	¿Se realiza una adecuada calificación (DQ, IQ, OQ) de tales equipos?
12.4	Lineamientos para Validación de Procesos
12.4.1	¿Se realizan validaciones de procesos?
12.4.2	¿Se realizan normalmente validaciones prospectivas? ¿Justifica la empresa la realización de otro tipo de validaciones?
12.4.3	¿Se concluyó la validación antes de la distribución comercial de los productos?
12.4.4	Para la validación retrospectiva, ¿están contemplados los siguientes requerimientos?: <input type="checkbox"/> Identificación de los parámetros críticos del proceso. <input type="checkbox"/> Establecimiento de controles y criterios de aceptación apropiados en el proceso. <input type="checkbox"/> No ocurrencia de fallas significativas en el producto o proceso por causas distintas a errores del operador o fallas del equipo. <input type="checkbox"/> Establecimiento de perfiles de impurezas para los IFAs.
12.4.5	Los lotes seleccionados en la validación retrospectiva, ¿son representativos de todos los lotes elaborados durante el período de tiempo revisado incluyendo los que han resultado fuera de especificación?
12.5	Programa de Validación de Procesos
12.5.1	¿Se ha realizado validación prospectiva y concurrente sobre, al menos, tres lotes consecutivos aprobados?
12.5.2	Para validaciones retrospectivas, ¿se han analizado entre 10 y 30 lotes consecutivos o se ha utilizado un número menor de lotes, justificando este hecho?
12.5.3	¿Confirma la validación de procesos que el perfil de impurezas se encuentra dentro de los límites preestablecidos?
12.6	Revisión Periódica de los Sistemas Validados
12.6.1	¿Se evalúan periódicamente los procesos y sistemas para verificar que los mismos continúan operando en forma validada? (Por ejemplo: evaluando la calidad de los lotes elaborados)
12.7	Validación de Limpieza
12.7.1	¿Están validados los procesos de limpieza? De no ser así, ¿existe una justificación?
12.7.2	¿Se seleccionaron las situaciones de mayor riesgo de contaminación para la validación de limpieza?
12.7.3	¿Es representativo el compuesto seleccionado para la validación de limpieza (en base a solubilidades, contaminación microbiológica, dificultad de limpieza, y cálculos de límites de residuos basados en potencia, toxicidad y estabilidad), si varios IFAs/IM son producidos en un mismo equipo y se utiliza el mismo procedimiento de limpieza?
12.7.4	¿Incluye el protocolo de validación de limpieza al menos lo siguiente: <input type="checkbox"/> Equipo a ser limpiado <input type="checkbox"/> Procedimientos <input type="checkbox"/> Materiales <input type="checkbox"/> Niveles aceptables de limpieza <input type="checkbox"/> Parámetros a monitorear <input type="checkbox"/> Métodos analíticos a utilizar <input type="checkbox"/> Tipo de muestras (hisopado, agua de lavado) <input type="checkbox"/> Forma de toma de muestra y rotulado de las muestras
12.7.5	¿Permite el tipo de muestreo seleccionado la detección de residuos solubles e insolubles y resulta posible realizar una medición cuantitativa de los residuos remanentes?
12.7.6	¿Son suficientemente sensibles los métodos analíticos para detectar residuos o contaminantes?
12.7.7	¿Son establecidos los límites de residuos (en base a la mínima actividad farmacológica, toxicológica, o fisiológica o los principales compuestos de degradación)?
12.7.8	En caso de existir especificaciones microbiológicas y/o de endotoxinas en los productos, ¿están las mismas contempladas en la validación de limpieza?
12.7.9	¿Se monitorean los procedimientos de limpieza a intervalos de tiempo apropiados para asegurar su efectividad?
12.8	Validación de Métodos Analíticos
12.8.1	¿Están validados los métodos analíticos?
	¿Es verificada y documentada la aptitud de los métodos analíticos bajo las condiciones de uso?
12.8.2	¿El nivel de validación analítica desarrollado refleja el propósito del análisis y la etapa del proceso de producción? ¿Cómo se justifica el grado de validación (por ej.: para diferentes pasos de la producción)?
12.8.3	¿Está calificado el equipamiento analítico?
12.8.4	¿Se guardan registros de las modificaciones a los métodos analíticos validados? ¿Está documentada la razón para tales modificaciones?

	CAPÍTULO 13
13.0	CONTROL DE CAMBIOS
13.1	¿Existe un sistema formal de control de cambios capaz de evaluar todos los cambios?
13.2	¿Existen procedimientos escritos para la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios?
13.3	¿Están aprobados por Garantía de Calidad todos los cambios que afectan sobre la calidad de los IM/IFAs?
13.4	¿Es evaluado el impacto de cambios propuestos en la calidad de los IFAs clasificándose dichos cambios (en mayores, menores, etc.), de acuerdo a la naturaleza, tipo de cambio y efectos producidos sobre el proceso? ¿Ha sido determinado de acuerdo a un criterio científico qué ensayos adicionales en el proceso de validación son adecuados para justificar un cambio en el proceso validado?
13.5	¿Se asegura que todos los documentos afectados después de un cambio son revisados?
13.6	¿Son evaluados los primeros lotes luego de que un cambio haya sido implementado?
13.7	Si se ha realizado un cambio crítico, ¿se evalúa el impacto en la fecha de caducidad o de reanálisis de los productos involucrados?
13.8	¿Son informados los elaboradores de productos medicinales acerca de los cambios en la fabricación de IFAs y su posible impacto en la calidad (especialmente atributos físicos)?

	CAPÍTULO 14
14.0	RECHAZO Y REUTILIZACIÓN DE MATERIALES
14.1	Rechazos
14.1.1	¿Son identificados y mantenidos en cuarentena todos los IM e IFAs que no cumplen con las especificaciones? ¿Es registrada la disposición final de los productos rechazados?
14.2	Reprocesado
14.2.1	¿Están documentados todos los pasos cuando se realiza un reprocesado?
14.2.2	¿Se asegura que el reprocesado no impacta negativamente en la calidad del IFA debido a formación de eventuales subproductos o productos relacionados?
14.3	Reelaboración
14.3.1	¿Se realiza una investigación antes de tomar la decisión de reelaborar un lote?
14.3.2	¿Se asegura que el producto reelaborado es de calidad equivalente al producido en el proceso original mediante <input type="checkbox"/> ¿Una evaluación apropiada y ensayos documentados? <input type="checkbox"/> ¿Estudios de Estabilidad? ¿Se realiza una validación concurrente si más de un lote es afectado, que incluya protocolos que definen el procedimiento y los resultados esperados? ¿Se emite un informe cuando es afectado un solo lote?
14.3.3	¿Se compara el perfil de impurezas de los lotes reelaborados con el establecido en el proceso? Si los métodos analíticos de rutina son inadecuados para caracterizar lotes reelaborados, ¿se utilizan métodos adicionales?

14.4	Recuperación de Materiales y Solventes
14.4.1	¿Existen procedimientos escritos para la recuperación de materiales?
14.4.2	Los materiales recuperados, ¿cumplen con las especificaciones para el fin propuesto?
14.4.3	¿Los solventes recuperados de diferentes procesos son controlados y monitoreados asegurando que cumplen con estándares apropiados antes del reuso o mezcla con otros materiales aprobados?
14.4.4	¿Se analiza la adecuabilidad de uso en procesos de producción de mezclas de solventes y reactivos frescos con otros recuperados mediante controles apropiados?
14.4.5	¿Se documenta el uso de materiales recuperados?
14.5	Devoluciones
14.5.1	¿Se identifican y se mantienen en cuarentena los IFAs/ IM devueltos?
14.5.2	¿Si se generan dudas acerca de las condiciones de almacenamiento de productos devueltos, se asegura que los mismos conserven la calidad o sean reprocesados, reelaborados o destruidos según corresponda?
14.5.3	¿Se llevan registros de los materiales devueltos incluyendo lo siguiente?: <input type="checkbox"/> Nombre y dirección del consignatario <input type="checkbox"/> N° de Lote y cantidad del IFA o IM. <input type="checkbox"/> Razón de la devolución <input type="checkbox"/> Uso o disposición del IFA/IM

	CAPÍTULO 15
15.0	RECLAMOS Y RETIROS DEL MERCADO
15.1	¿Son registrados e investigados los reclamos de acuerdo a un procedimiento escrito para su manejo?
15.2	Los registros de reclamos, ¿incluyen la siguiente información?: <input type="checkbox"/> Nombre y dirección del reclamante <input type="checkbox"/> Nombre y N° de Teléfono de la persona que presentó el reclamo <input type="checkbox"/> Motivo del reclamo (Incluyendo Nombre del Producto y N° de Lote) <input type="checkbox"/> Fecha de recepción del reclamo <input type="checkbox"/> Acciones a tomar (Incluyendo la persona encargada de llevarlas a cabo) <input type="checkbox"/> Todo seguimiento realizado (si es aplicable) <input type="checkbox"/> Respuesta brindada al reclamante (incluyendo fecha de la respuesta) <input type="checkbox"/> Decisión final sobre el IFA involucrado
15.3	¿Son mantenidos los registros de los reclamos con el fin de evaluar tendencias, frecuencias de su repetición, severidad de los casos y toma de acciones correctivas? ¿Durante cuánto tiempo?
15.4	¿Existe un procedimiento escrito para el manejo de los retiros del mercado?
15.5	¿Especifica el procedimiento de retiros del mercado lo siguiente?: <input type="checkbox"/> Personas involucradas <input type="checkbox"/> Como se inicia el retiro del mercado <input type="checkbox"/> Personas que deben ser informadas de la actividad, incluyendo las autoridades sanitarias <input type="checkbox"/> Como debe ser tratado el material retirado del mercado

	CAPÍTULO 16
16.0	ELABORADORES Y LABORATORIOS DE CONTROL DE CALIDAD CONTRATADOS
16.1	¿Se asegura que los elaboradores contratados cumplen con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación, BPF, definidas en la Disposición 2819/04?
16.2	¿Se evalúa el cumplimiento de las BPF por parte de los elaboradores contratados en particular en cuanto a la prevención de la contaminación cruzada y la trazabilidad? ¿De qué manera?
16.3	¿Existen contratos escritos entre la empresa y los elaboradores contratados que definan detalladamente las responsabilidades de BPF de cada parte?
16.4	¿Permite el contrato la realización de auditorías al elaborador contratado para verificación del cumplimiento con BPF?
16.5	¿Se excluye la posibilidad de subcontratos por parte del contratado, salvo evaluación y autorización previa de las etapas de subcontrato por parte de la empresa contratante?
16.6	¿Se asegura que el elaborador contratado se mantiene todos los registros de elaboración y control de calidad y que los mismos están efectivamente disponibles?
16.7	¿Posee el contratado un sistema de control de cambios?
16.8	¿Se asegura que todos los cambios a realizar por parte del elaborador contratado sobre el proceso de elaboración son informados y aprobados por el contratante?
16.9	¿Son aprobados todos los cambios por el contratante?

	CAPÍTULO 17
17.0	AGENTES, INTERMEDIARIOS, COMERCIALIZADORES, DISTRIBUIDORES, REACONDICIONADORES.
17.1	Aplicación: Esta sección se aplica a los que no son elaboradores originales de IFAs, denominados "agentes."
17.1.1	¿Cumple el agente con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) definidos en Disposición 2819/04?
17.2	Trazabilidad de los IFAs e IM distribuidos
17.2.1	¿Se mantiene la siguiente información: ? <input type="checkbox"/> Identidad y dirección del fabricante original <input type="checkbox"/> Órdenes de compra <input type="checkbox"/> Documentación del transporte <input type="checkbox"/> Documentos de recepción <input type="checkbox"/> Nombre o denominación de IFA <input type="checkbox"/> N° de Lote del fabricante <input type="checkbox"/> Registros de Distribución <input type="checkbox"/> Certificados de análisis incluyendo los del fabricante original <input type="checkbox"/> Fecha de vencimiento o de reanálisis
17.3	Gerencia de Calidad
17.3.1	¿Posee el agente un sistema de Garantía de Calidad establecido?
17.4	Reenvasado, Reetiquetado y Almacenamiento de IFAs e IM
17.4.1	¿Se asegura el agente que durante las actividades de reenvasamiento, reetiquetado y almacenamiento de IFAs/IM no ocurran mezclas ni pérdidas de identidad y pureza? ¿Son realizadas estas operaciones bajo las condiciones descritas en la Disposición 2819/04?
17.4.2	¿Se realiza el reenvasado bajo condiciones ambientales que eviten la contaminación?
17.5	Estabilidad
17.5.1	¿Se realizan estudios de estabilidad si los IFAs son reenvasados en contenedores diferentes al envase original?
17.6	Transferencia de Documentación
17.6.1	¿Transfiere el agente toda la información regulatoria y de calidad recibida desde el fabricante original al cliente y desde el cliente al fabricante original?
17.6.2	¿Provee el agente el nombre y el número de lote del fabricante al cliente?
17.6.3	¿Provee el agente la identidad y dirección del fabricante original a la Autoridad Regulatoria si esto es solicitado?
17.6.4	¿Se siguen las indicaciones para los certificados de análisis requeridas según Disp 2819?
17.7	Manejo de reclamos y retiro del mercado
17.7.1	¿Mantiene el agente registros de todas los reclamos y retiros del mercado en los cuales estuvo involucrado?
17.7.2	¿Evalúa el agente los reclamos junto con el fabricante original para determinar acciones posteriores a tomar?

17.7.3	¿Se incluyen en el registro de reclamos del agente las fechas y las respuestas del fabricante original al reclamante?
17.8	Manejo de devoluciones
17.8.1	¿Se manejan las devoluciones al agente del modo descrito en la Disp 2819 para el fabricante?
	¿Se mantiene esta documentación?

CAPÍTULO 18	
18.0	GUÍAS ESPECÍFICAS PARA IFAS OBTENIDOS POR CULTIVO CELULAR O FERMENTACIÓN
18.1	Generalidades
18.1.1	¿Son los principios de otras secciones de BPF aplicables?
18.1.2	¿Se toman medidas en los procesos biotecnológicos para asegurar que las materias primas (medios, componentes de buffers) no son fuente de contaminación microbiana? Si es aplicable, ¿son controlados en etapas apropiadas del proceso, carga microbiológica ambiental, contaminación viral y/o endotoxinas?
18.1.3	¿Se realizan controles de todos los pasos de elaboración no contemplados en esta guía, (Ej: banco de células)? (Esta guía se aplica a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco)
18.1.4	¿Qué controles se realizan sobre el equipamiento y el ambiente a fin de minimizar la contaminación?
18.1.5	¿Son adecuados criterios los criterios de aceptación y frecuencias de monitoreo establecidos en las distintas etapas del proceso?
18.1.6	¿Son tenidos en cuenta los siguientes controles: <input type="checkbox"/> Mantenimiento del banco de células de trabajo <input type="checkbox"/> Adecuada inoculación y expansión del cultivo <input type="checkbox"/> Control de parámetros críticos de operación <input type="checkbox"/> Monitoreo del proceso de cultivo celular, viabilidad y productividad <input type="checkbox"/> Procesos de cosecha y purificación <input type="checkbox"/> Monitoreo de contaminación microbiológica <input type="checkbox"/> Seguridad viral (descripto en ICH Guideline Q5a)
18.1.7	¿Está demostrada la remoción de proteínas de células huésped, componentes del medio, impurezas relacionadas y otros contaminantes?
18.2	Mantenimiento de bancos de células y registros
18.2.1	¿Está limitado a personas autorizadas el acceso a los bancos de células?
18.2.2	¿Aseguran las condiciones de almacenamiento de bancos de células que se mantiene la viabilidad y se preserva de la contaminación?
18.2.3	¿Existen registros de uso de los viales del banco de células y de las condiciones de almacenamiento?
18.2.4	¿Son monitoreados periódicamente los bancos de células para asegurar aptitud para su uso? (Para el manejo de bancos de células Ver ICH Q5a)
18.3	Cultivo de células / fermentación
18.3.1	Cuando se necesitan adiciones en forma aséptica, ¿se utilizan sistemas cerrados y/o de contención? Si se utilizan contenedores abiertos, ¿se toman medidas y realizan controles para minimizar el riesgo de contaminación?
18.3.2	Si el uso de equipamiento abierto puede ser causa de contaminación microbiana, ¿se manipulan los mismos en el área controladas?
18.3.3	¿Utiliza el personal encargado del manejo de cultivos indumentaria adecuada para la actividad?
18.3.4	¿Se monitorean parámetros críticos de operación, incluyendo crecimiento de células, viabilidad y productividad?
18.3.5	¿Se realizan procedimientos de limpieza sobre los equipos luego de su uso?
18.3.6	¿Se esteriliza el medio de cultivo antes de su uso?
18.3.7	¿Existen procedimientos escritos para detectar contaminación y determinar acciones a tomar? ¿Se evalúa el impacto de la contaminación?
18.3.8	¿Se mantienen registros de contaminación?
18.3.9	¿Es analizado suficientemente el equipamiento multiproducto para minimizar la contaminación?
18.4	Cosecha, Aislamiento y Purificación
18.4.1	¿Se realizan las actividades de cosecha en equipos y áreas diseñadas para minimizar la contaminación?
18.4.2	Los procedimientos de cosecha y purificación, ¿remueven o inactivan microorganismos de modo que los IFAs elaborados mantengan su calidad?
18.4.3	¿Se realiza la limpieza de los equipos adecuadamente después del uso?
18.4.4	Cuando se trabaja con sistemas abiertos, ¿se realiza la purificación bajo condiciones ambientales controladas?
18.4.5	Para los equipos utilizados para múltiples productos ¿se realizan controles y ensayos adicionales?
18.5	Etapas de Remoción / Inactivación Viral (Ver ICH Q5a)
18.5.1	¿Se realizan las etapas de remoción e inactivación dentro de los parámetros validados?
18.5.2	¿Se toman medidas de precaución apropiadas para prevenir contaminación viral desde pre hasta post remoción/inactivación viral?
18.5.3	Los procesos abiertos, ¿se realizan en áreas separadas de otras actividades y con sistemas independiente de unidades manejadoras de aire?
18.5.4	Si un mismo equipo se utiliza para diferentes etapas de purificación, ¿se limpia apropiadamente?

CAPITULO 19	
19.0	IFAS PARA USO EN ENSAYOS CLINICOS
19.1	Generalidades
19.1.1	Los controles de IFAs para uso en ensayos clínicos ¿son apropiados para la etapa de desarrollo del producto?
19.1.2	¿Son suficientemente flexibles los procesos y procedimientos de control para facilitar cambios de acuerdo al incremento en el conocimiento de los procesos?
19.1.3	Los IFAs destinados a ser utilizados en ensayos clínicos, ¿se producen en instalaciones adecuadas y con adecuados controles para asegurar su calidad?
19.2	Calidad
19.2.1	¿Existe un adecuado concepto de BPF en el lugar? ¿Existen procedimientos para la aprobación de lotes?
19.2.2	¿Es independiente la unidad de calidad de producción?
19.2.3	¿Existe un sistema de calidad que asegure el control de materias primas, materiales de empaque, IM e IFAs destinados a ser utilizados en ensayos clínicos?
19.2.4	¿Son evaluados los problemas relacionados con los procesos y la calidad?
19.2.5	¿Indican las etiquetas de los IFAs para uso en ensayos clínicos que el material esta destinado a ese fin?
19.3	Equipamiento e Instalaciones
19.3.1	¿Está asegurado que durante todas las fases del desarrollo clínico, los instrumentos están calibrados, los equipos calificados, limpios y son adecuados para el uso propuesto?
19.3.2	¿Existen procedimientos que aseguren que los materiales son manipulados de modo de minimizar la contaminación?
19.4	Control de Materias Primas
19.4.1	¿Son evaluadas y controladas todas las materias primas?
19.5	Producción
19.5.1	¿Está adecuadamente documentada la producción de IFAs destinados a ensayos clínicos? ¿Incluye esta documentación registrada en registros de lote, cuadernos de laboratorio u otro medio apropiado información acerca de los materiales utilizados, equipamiento, procesamiento y observaciones científicas? (Investigaciones relacionadas con rendimientos no son requeridas en estas etapas)
19.6	Validaciones
19.6.1	¿Se realizan controles y se encuentran calibrados los equipos y los instrumentos de medición y calificados si correspondiera? (La validación no es requerida)
19.6.2	Si los lotes fueron producidos para uso comercial, debe realizarse la validación de proceso.
19.7	Cambios
19.7.1	¿Están adecuadamente registrados todos los cambios?
19.8	Controles de Laboratorio

19.8.1	Los métodos analíticos utilizados, ¿son aptos desde el conocimiento científico? (no se requiere validación de técnicas analíticas)
19.8.2	¿Existe un sistema de que contemple el archivo de muestras de retención de todos los lotes y asegure cantidad suficiente de muestra para los ensayos durante un lapso apropiado después de la aprobación, terminación o discontinuado de un producto?
19.9	Documentación
19.9.1	¿Existe un sistema para documentar la información obtenida durante el desarrollo y fabricación de IFAs destinados a ensayos clínicos?
19.9.2	¿Se encuentra documentado de forma apropiada el desarrollo y la implementación de métodos analíticos para liberación de lotes de IFAs destinados a ensayos clínicos?
19.9.3	¿Se asegura que toda la documentación es retenida por un período de tiempo apropiado?

CAPITULO 20	
20.0	GARANTIA DE CALIDAD
20.1	Principios
20.1.1	¿La Empresa tiene establecida una política de calidad de acuerdo a los requerimientos de BPF con participación activa de la alta Gerencia?
20.1.2	La alta Gerencia, ¿demuestra compromiso con el desarrollo e implementación del sistema de Garantía de Calidad y para la mejora continua de mismo?
20.1.3	¿Se ha implementado un sistema para asegurar la satisfacción del cliente?
20.1.4	¿Se ha asegurado la alta Gerencia que se han establecido procesos de comunicación adecuados dentro de la organización?
20.1.5	¿Revisa la alta Gerencia al sistema de Garantía de Calidad a intervalos de tiempo planeados para asegurar su efectividad en forma continua?
20.1.6	¿Han sido determinados y provistos los recursos para la Gerencia de Calidad?
20.1.7	¿Es informada la alta Gerencia acerca de las deficiencias serias de BPF y/o defectos de productos?
20.1.8	¿Incluye la documentación del sistema de Garantía de Calidad lo siguiente? <input type="checkbox"/> Establecimiento documentado de la política y los objetivos de calidad <input type="checkbox"/> Manual de Calidad <input type="checkbox"/> Procedimientos escritos requeridos por BPF Documentos necesarios para asegurar la efectividad del planeamiento, operación y control de los procesos <input type="checkbox"/> Registros requeridos por BPF
20.1.9	¿Son manejados los procesos en concordancia con los requerimientos de BPF?
20.1.10	¿Están controlados los documentos emitidos por el sistema de Garantía de Calidad?
20.1.11	¿Están documentadas y explicadas las desviaciones? ¿Son investigadas las desviaciones en tiempo y forma preestablecidos? ¿Existe un procedimiento escrito para el manejo de las investigaciones?
20.1.12	¿Existe independencia de responsabilidades entre Producción y Control de Calidad?
20.1.13	¿Existe una persona autorizada para la liberación de Intermediarios (IM)?
20.1.14	¿Se asegura mediante un sistema apropiado que los materiales no sean utilizados antes de su liberación por Control /Garantía de Calidad?
20.2	Responsabilidades de Garantía de Calidad
20.2.1	¿Existen procedimientos que aseguren que Garantía de Calidad revisa y aprueba todos los documentos relacionados con calidad?
20.2.2	¿Se han considerado en los procedimientos escritos los siguientes controles necesarios? <input type="checkbox"/> Aprobación de documentos antes de su emisión <input type="checkbox"/> Revisión y actualización de los documentos <input type="checkbox"/> Que los cambios y el estado de última revisión de documentación son identificados <input type="checkbox"/> Que están disponibles en los puntos de uso todos los documentos relevantes <input type="checkbox"/> Que los documentos se mantienen legibles y son fácilmente identificables <input type="checkbox"/> Que los documentos de origen externo están identificados y su distribución está controlada <input type="checkbox"/> Prevención del uso de documentación obsoleta e identificación adecuada para los documentos retenidos
20.2.3	¿Está asegurada la intervención de Garantía de Calidad en los siguientes temas? <input type="checkbox"/> Liberación / Rechazo de los Intermediarios e IFAs <input type="checkbox"/> Establecimiento de un sistema de liberación y rechazo de materiales y rotulado. <input type="checkbox"/> Revisión los pasos críticos del proceso en los registros de lotes. <input type="checkbox"/> Investigación de las desviaciones. <input type="checkbox"/> Aprobación de especificaciones e instrucciones maestras. <input type="checkbox"/> Aprobación de todos los documentos relacionados a calidad. <input type="checkbox"/> Conducción de auditorías internas. <input type="checkbox"/> Aprobación de fabricantes contratados (terceristas). <input type="checkbox"/> Aprobación de cambios con impacto en la calidad. <input type="checkbox"/> Aprobación de documentos de validación. <input type="checkbox"/> Que las quejas sean resueltas. <input type="checkbox"/> Que las calibraciones sean realizadas. <input type="checkbox"/> Generación de datos de estabilidad. <input type="checkbox"/> Revisión de la calidad de los productos
20.3	Responsabilidades para actividades de producción
20.3.1	¿Está asegurada la intervención de Producción en los siguientes temas? <input type="checkbox"/> Procedimientos para la preparación, revisión y aprobación de instructivos. <input type="checkbox"/> Revisado de los registros de lotes. <input type="checkbox"/> Que todas las desviaciones y las investigaciones sean diligenciadas <input type="checkbox"/> Limpieza de equipos e instalaciones. <input type="checkbox"/> Realización de Calibraciones. <input type="checkbox"/> Generación de Documentos de Validaciones. <input type="checkbox"/> Evaluación de cambios propuestos. <input type="checkbox"/> Que las instalaciones y equipos estén calificados.
20.4	Producción
20.4.1	La planificación de la producción, ¿es consistente con los requerimientos de otros procesos del sistema de garantía de calidad?
20.4.2	¿Se analizan en forma sistemática la concordancia entre lo planificado y lo realizado?
20.4.3	¿Se ha realizado la validación del diseño y el desarrollo de acuerdo a lo planificado?
20.5	Control de Cambios, Mediciones, Análisis y Mejoras
20.5.1	¿Está establecido un sistema formal de control de cambios para evaluar todo cambio que pueda afectar la producción y el control de un API o intermediario?
20.5.2	¿Existen procedimientos escritos para la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en las materias primas, en las especificaciones, en los métodos analíticos, en las instalaciones, en los sistemas de soporte, en los equipos, en las etapas del procesos, en el empaque y en el rotulado?
20.5.3	Cuando se implementan cambios previamente aprobados, ¿se toman medidas para asegurar que todos los documentos afectados por el cambio fueron revisados?
20.5.4	Tras la implementación de un cambio, ¿se realiza una evaluación más exhaustiva sobre los 3 primeros lotes producidos?
20.5.5	¿Son monitoreadas las características del producto para verificar que los requerimientos son cumplidos?
20.5.6	¿Son identificadas y controladas las no conformidades para evitar la distribución o el uso indebidos?
20.5.7	¿Se toman acciones correctivas para eliminar causas de no conformidades y prevenir su recurrencia?
20.5.8	¿Se han establecido y mantenido registros para evidenciar la conformidad con los requerimientos y la efectividad de la operación del sistema de Garantía de Calidad?

20.5.9	¿Se ha establecido un procedimiento escrito para definir los siguientes controles: ? <input type="checkbox"/> Identificación <input type="checkbox"/> Almacenamiento <input type="checkbox"/> Recuperación <input type="checkbox"/> Protección <input type="checkbox"/> Tiempos de retención <input type="checkbox"/> Disposición
20.6	Auditorías Internas
20.6.1	¿Se realizan auditorías regularmente?
20.6.2	¿Existe y se lleva a cabo un programa de auditorías?
20.6.2.1	¿Se documentan los hallazgos y las acciones correctivas?
20.6.2.2	¿Se notifica a la gerencia de las observaciones de la auditoría?
20.6.2.3	¿Son completadas las acciones correctivas en los plazos de tiempo acordados? ¿Se registran las demoras?
20.7	Revisión de la calidad de productos
20.7.1	¿Es revisada regularmente la calidad de los productos con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos? ¿Los registros contienen al menos: ? <input type="checkbox"/> Revisión de los controles de proceso críticos y de los resultados de análisis críticos de los IFAs <input type="checkbox"/> Revisión de los registros de lotes rechazados. <input type="checkbox"/> Revisión de todas las desviaciones críticas y no conformidades e investigaciones relacionadas. <input type="checkbox"/> Revisión de los cambios en los procesos o metodologías analíticas y de su impacto en la calidad. <input type="checkbox"/> Revisión de programas de estabilidad. <input type="checkbox"/> Revisión de devoluciones, quejas y retiros del mercado. <input type="checkbox"/> Revisión de las acciones correctivas realizadas. <input type="checkbox"/> Evaluación y establecimiento de acciones correctivas y/o revalidaciones documentadas y completadas en tiempo y forma.

ANEXO II

CLASIFICACION DE DEFICIENCIAS DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA ELABORADORES, IMPORTADORES Y EXPORTADORES DE INGREDIENTES FARMACEUTICOS ACTIVOS

Medidas a tomar según las deficiencias observadas:

- CLAUSURA
- CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO
- INHIBICION
- INHIBICION Y RETIRO DEL MERCADO
- INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE
- INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO
- RETIRO DEL MERCADO
- MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA
- MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA
- MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA

Alcance de las Medidas:

- CLAUSURA: Esta medida se aplicará cuando existan deficiencias críticas de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

La clausura implicará la suspensión total o parcial de las actividades productivas, de apoyo analítico, y de la comercialización de los productos que se encuentren en depósito propio y/o de terceros (distribuidoras inclusive). Puede ameritar el retiro del mercado del producto, del lote involucrado o de todos los productos que comercializa el establecimiento.

- INHIBICION: Esta medida se aplicará cuando existan deficiencias mayores de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

La inhibición implicará la suspensión total o parcial de las actividades productivas y de apoyo analítico, pudiendo ameritar el retiro del mercado del producto, del lote involucrado o de todos los productos que comercializa el establecimiento. La inhibición podrá ser de toda la planta, o de uno o más lotes de producto, o bien de una o más líneas productivas o de una o más áreas.

- RETIRO DEL MERCADO: Se dispondrá teniendo en cuenta el potencial riesgo sanitario.

- MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA: Son aquellas medidas correctivas de otras deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación que deben implementarse en un tiempo mínimo, durante el transcurso de la inspección.

- MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA: Son aquellas medidas correctivas de otras deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación que deben implementarse en un lapso de tiempo no superior a los 30 (treinta) días corridos contados a partir del cierre del acta de inspección.

- MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA: Son aquellas medidas correctivas de otras deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, cuya implementación requiere la presentación de un programa el cual deberá ser consensuado con la Autoridad Sanitaria.

A los fines de la aplicación de la presente disposición se adoptan las siguientes definiciones:

- DEFICIENCIA CRITICA: Se entiende por deficiencia critica de cumplimiento de las BPF a toda deficiencia que pueda afectar en forma directa la calidad del producto.
- DEFICIENCIA MAYOR: Se entiende por deficiencia mayor de cumplimiento de las BPF a toda deficiencia que, sin clasificarse como crítica, pueda derivar en un producto que no cumple con sus especificaciones de calidad o de comercialización; o a toda deficiencia que indica una falla en los procedimientos de liberación de lotes; o a una suma de “OTRAS DEFICIENCIAS” que por sí solas no se clasifiquen como mayores, pero que juntas pueden representar una deficiencia mayor.
- OTRAS DEFICIENCIAS: Deficiencias de cumplimiento de las BPF que sin clasificarse como críticas ni como mayores, representan un desvío de dicha norma.
- PLAN DE VALIDACION: Se entenderá como tal aquel que al momento de la inspección se encuentre en curso, de acuerdo a su programa y con un mínimo de 6 (seis) meses de comenzado.
- INCLUIDO EN UN PLAN DE VALIDACION: Se entenderá así a todo proceso o técnica, cuya validación se encuentre incluida en el Programa del Plan de Validación.

- PRODUCTO: Se entenderá como tal al material de partida, intermediarios o IFAs que comercialice el establecimiento.

Medidas

- CLAUSURA: Clausura Total:

a. ADMINISTRACION E INFORMACION GENERAL

- Ausencia de autorización del funcionamiento del establecimiento por la Autoridad Sanitaria competente.
- Falta de solicitud (inicio de trámite ante la Autoridad Sanitaria) de inscripción del Director Técnico y del Co Director Técnico, cuando lo hubiere, ante la Autoridad Sanitaria competente.

b. GARANTIA DE CALIDAD

- Inexistencia en la empresa de un Programa de Garantía de Calidad.
- Incumplimiento no justificado de los programas de Garantía de Calidad de la empresa.

- CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO:

a. DEPOSITOS

- Productos disponibles para su comercialización sin previa autorización de la Dirección Técnica o de profesional autorizado por la misma.

b. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Fórmula maestra:

- Evidencia de adulteración de las órdenes de fabricación.
- Evidencia de adulteración de registros.

c. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Registro de proceso de lote

- Ausencia de registros de proceso de lotes (batch records).

d. PRODUCCION: Equipamiento

- Evidencia de contaminación de Materiales de Partida, intermediarios o IFA con materiales extraños, como grasa, aceites, herrumbre, partículas o elementos provenientes de los equipos, agentes fumigantes y rodenticidas.

e. CONTROL DE CALIDAD

- Evidencia de adulteración de datos y/o resultados analíticos.
- Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos terminados para la venta.
- Falta de control de calidad de materiales de partida y de materiales de envases y empaque.

- INHIBICION:

a. ADMINISTRACION E INFORMACION GENERAL

- Ausencia del Director Técnico, del Co Director Técnico o del profesional / persona responsable según organigrama estando la planta en actividad.

b. RECURSOS HUMANOS

- Falta de independencia entre Control de Calidad y Producción.
- Ausencia de responsable designado (perteneciente a la empresa o contratado) de higiene y seguridad industrial.

c. INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Evidencia de acumulación de residuos / materiales extraños que indique falta de limpieza en áreas de fabricación.
- Inexistencia de sistema de filtración de aire para evitar la contaminación del ambiente con materiales de partida y/o intermedios y/o productos, que pueda generarse durante las actividades de producción.
- Deficiente funcionamiento del sistema de manejo de aire que puede generar una posible contaminación cruzada.
- Producción de productos diferentes, en forma simultánea en un mismo ambiente que pueda conducir a mezclas o contaminación cruzada entre ellos.
- Ausencia de áreas dedicadas y autónomas para la producción de IFA altamente sensibilizantes tales como por ejemplo penicilinas, cefalosporinas, ciertas hormonas, IFA citostáticas/citotóxicas, IFA de naturaleza infecciosa e IFA de alta actividad farmacológica/toxicidad.
- Producción de materiales no farmacéuticos (por ej. Herbicidas y pesticidas) utilizando las mismas instalaciones y/o equipamiento usado en la producción de IFA.
- Ausencia de vestuarios generales de planta separados de las áreas de producción y control y/o falta de provisión de la vestimenta de trabajo.
- Uso de las instalaciones para fines no autorizados por la Autoridad Sanitaria competente.

d. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA

- Calidad de agua reiteradamente fuera de especificaciones internacionalmente reconocidas para la calidad de agua requerida debido a deficiente mantenimiento u operación del sistema de tratamiento.

e. DEPOSITOS

- Area de muestreo de materiales de partida no separada o precauciones insuficientes para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada durante el muestreo de materiales de partida.

- Inadecuadas prácticas de manejo de productos en cuarentena, rechazados o retirados del mercado que permitan su comercialización.

- Ausencia de registros de distribución primaria de productos terminados.

f. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION

- Falta de registros que evidencien el uso adecuado de material de acondicionamiento codificado y no codificado (incluyendo el almacenamiento, distribución, impresión y descarte).

- Falta de identificación propia de materiales en proceso y de áreas de producción generando una alta probabilidad de mezclas.

- Ausencia de documentación que certifique la inscripción / habilitación por parte de la Autoridad Sanitaria competente de los laboratorios terceristas contratados y los contratos correspondientes.

g. CENTRAL DE PESADAS

- Falta de área físicamente separada para central de pesadas
- Falta de sistemas para la extracción localizada de polvos y filtración de aire.

h. PRODUCCION: Productos Segregados

- Falta de independencia y autonomía de áreas de producción de productos segregados, respecto de otras áreas de producción (ya sea de productos segregados o no segregados).

- Uso de vestimenta no exclusiva para la elaboración de estos productos.

i. PRODUCCION: Operaciones

- Falta de plan de validación de procesos de producción.

j. CONTROL DE CALIDAD

- Falta la persona responsable asignada.

- El Departamento de Control de Calidad no es una unidad distinta e independiente de producción, careciendo del real poder de decisión.

- Para laboratorios de ensayo propios, falta de un programa de calificación, calibración y mantenimiento de equipos y/o falta de un programa de preparación y sistema de mantenimiento para estándares y para soluciones, y/o falta de mantenimiento de registros del cumplimiento de estos programas.

- Los métodos de control de principios activos no codificados no están incluidos en el plan de validación.

- INHIBICION Y RETIRO DEL MERCADO:

CONTROL DE CALIDAD

- Falta de un programa y/o procedimiento de reanálisis de material de partida.

- En las especificaciones para los IFA no se incluye un control de impurezas y de residuos de solventes.

- La fuente de estándar de referencia primario no está documentada.

- INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE:

a. INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Servicios y sistemas (por ejemplo vapor, gases, aire comprimido), que puedan afectar la calidad del/los producto/s no incluidos en un Plan de Calificaciones y/o no monitoreados.

- Ausencia de mantenimiento y de verificación periódica del sistema de manejo de aire, como ser por ejemplo reemplazo de filtros y monitoreo de presiones diferenciales.

- La limpieza de equipos y áreas de producción no está incluida en el plan de validaciones.

- Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada.

- Falta de limpieza de áreas entre el procesamiento de distintos productos.

- Falta de limpieza entre el procesamiento de distintos lotes del mismo producto, elaborados en días sucesivos, no avalado el lapso mayor por una validación de limpieza.

- Instalaciones y servicios con evidente falta de limpieza, ubicadas directamente encima de productos expuestos o de los equipos de manufactura.

- Pisos, paredes y cielorrasos, en áreas de manufactura, con evidencia de falta de limpieza.

- Existencia de drenajes en las áreas de elaboración aséptica y llenado aséptico.

- Temperatura, humedad y/o condiciones de iluminación no controladas o monitoreadas cuando se requiere y/o fuera de especificaciones.

b. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

- No se hacen ensayos microbiológicos los días de uso o con una frecuencia establecida debidamente validada en el caso de sistemas de producción de agua purificada continuos.

- No se hacen ensayos microbiológicos los días de uso en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos.

- No se hacen ensayos físicoquímicos codificados en farmacopeas F.E., USP, en la FA actualizada o según métodos alternativos validados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos.

- No se hacen análisis físicoquímicos diarios o con una frecuencia establecida según las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la F.E. o USP, o actualizada de la FA, o

según métodos alternativos validados, en el caso de sistemas de producción de agua purificada continuos.

- Distribución de agua purificada a través de cañerías de material no sanitario.

c. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada Estéril

- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua purificada estéril.

- Sistemas de obtención agua purificada estéril no acorde a lo codificado en las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA.

- Utilización del agua purificada estéril conservada más allá de la jornada de trabajo sin haberse mantenido a más de 70 °C o a menos de 4 °C y con recirculación constante por un anillo hasta los puntos de uso.

- Ausencia de plan de validación del almacenamiento a esa temperatura (más de 70 °C o a menos de 4 °C).

- No se hacen ensayos microbiológicos en los días de uso o con una frecuencia establecida debidamente validada en el caso de sistemas de producción de agua purificada estéril continuos.

- No se hacen ensayos microbiológicos de cada lote en el caso de sistemas de producción no continuos de agua purificada estéril.

- No se hacen ensayos físicoquímicos codificados en las ediciones vigentes de farmacopeas (FE, USP, o FA actualizada) o según métodos alternativos validados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción no continuos de agua purificada estéril.

- No se hacen análisis físicoquímicos los días de uso según las metodologías codificadas en las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA, o según métodos alternativos validados, en el caso de sistemas continuos de producción de agua purificada estéril.

- Revalidación inadecuada de los sistemas de obtención de agua purificada estéril luego de efectuar cambios que puedan afectar la calidad de la misma.

d. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua para Inyectables

- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua para inyectables.

- Sistemas de obtención de agua para inyectables no acorde a lo codificado en las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA.

- Utilización del agua para inyectables conservada más allá de la jornada de trabajo sin haberse mantenido a más de 70 °C o a menos de 4 °C y con recirculación constante por un anillo hasta los puntos de uso.

- Ausencia de plan de validación del almacenamiento a esa temperatura (más de 70 °C o a menos de 4 °C).

- No se hacen ensayos microbiológicos y de endotoxinas en los días de uso o con una frecuencia establecida debidamente validada en el caso de sistemas de producción de agua para inyectables continuos.

- No se hacen ensayos microbiológicos y de endotoxinas de cada lote en el caso de sistemas de producción no continuos de agua para inyectables.

- No se hacen ensayos físicoquímicos codificados en las ediciones vigentes de farmacopeas (FE, USP, o FA actualizada) o según métodos alternativos validados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción no continuos de agua para inyectables.

- No se hacen análisis físicoquímicos los días de uso según las metodologías codificadas en las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA, o según métodos alternativos validados, en el caso de sistemas de producción de agua para inyectables continuos.

- Revalidación inadecuada de los sistemas de obtención de agua para inyectables luego de efectuar cambios que puedan afectar la calidad de la misma.

e. CENTRAL DE PESADAS

- Falta de adecuación de la temperatura, humedad, iluminación especial si lo requieren las drogas manipuladas.

f. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Registro de Proceso de Lote

- Falta de PON que establezca medidas para garantizar la trazabilidad de cada lote, en caso de fabricarse simultáneamente diferentes lotes del mismo producto en una misma área.

- Falta de liberación de equipos y áreas de producción entre distintas elaboraciones o liberaciones no documentadas.

- Falta de control de los instrumentos críticos de medición o falta de documentación de esos controles.

- Reprocesamiento o retrabajo no contemplados en PON de desvíos.

g. PRODUCCION: Equipamiento

- El equipamiento utilizado en operaciones de fabricación complejas o de productos críticos, no está incluido en el plan de calificaciones.

- Coexistencia de equipos en una misma área cuando los procesos son abiertos.

- Los materiales empleados en la construcción de los equipos no son compatibles con los principios activos que entran en contacto con ellos.

- Falta de limpieza de elementos de manipulación de drogas.

- El equipamiento para producción es de características no sanitarias (material poroso, de difícil limpieza, liberador de partículas, etc.).

h. PRODUCCION: Operaciones

- La transferencia de graneles/semielaborados entre etapas de producción no se realiza de forma de evitar la contaminación de los mismos.

- Los equipos como estufas de secado, etc. contienen más de un producto al mismo tiempo con posibilidad de contaminación / cruzada o mezcla.

- Realización de actividades ajenas a la fabricación en áreas de fabricación.

- Realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin.

- Existencia de recipientes abiertos, fuera de las áreas de producción, conteniendo producto semielaborado.

i. PRODUCCION: IFA no Estériles

- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en áreas donde se elaboran productos no estériles cuando el producto lo requiere.

j. PRODUCCION: IFA Estériles

- Operaciones de llenado aséptico realizadas luego de pruebas de llenado aséptico con medio de cultivo, en las condiciones normales de trabajo, con resultados no satisfactorios.

- Ciclos de esterilización basados en probabilidad de supervivencia microbiana no validada.

- Sistemas de obtención de agua para inyectables no validados y/o con reiterada evidencia de recuentos microbiológicos y/o valores de endotoxinas fuera de especificaciones sin registro de acciones correctivas tomadas.

- Falta de pruebas de llenado aséptico con medio de cultivo, en las condiciones normales de trabajo y siempre que sea técnicamente factible, para demostrar la validación de las operaciones de llenado aséptico.

- Ambientes no clasificados y no controlados y falta de monitoreo de microorganismos viables durante la elaboración de productos de llenado aséptico.

- Programa de sanitización / desinfección faltante o incompleto o existencia de desvíos microbiológicos sostenidos.

- Falta de esterilización de los envases para productos oftálmicos.

- Interpretación errónea de los resultados del llenado con medios de cultivo o no realización de estos ensayos.

- En las áreas de ambiente controlado la vestimenta no es la exigida para cada grado de aire.

- Número insuficiente de unidades llenadas durante el llenado con medios de cultivo.

- El llenado con medios de cultivo no simula operaciones reales.

- En las pruebas de llenado aséptico, no está demostrada la capacidad del medio para favorecer el desarrollo de un amplio espectro de microorganismos.

- No se realiza el ensayo de endotoxinas en el agua para inyectables utilizada en el enjuague final de envases primarios y componentes cuando dichos envases y componentes no son luego despirogenados.

- Falta de registradores continuos de tiempo y temperatura en los equipos de despirogenado.

- Falta de área separada para el lavado, esterilización y despirogenado de envases primarios.

- En las máquinas lavadoras de envases primarios vacíos, no se utiliza agua para inyectables, al menos para el último enjuague.

- Falta de validación de los ciclos de despirogenado.

- Uso de vestimenta no exclusiva en las áreas de ambiente controlado.

- El ingreso del personal al área de llenado no se realiza a través de acceso directo desde el vestuario para áreas limpias.

- En los ciclos de esterilización se usa vapor que contiene aditivos en un nivel tal que puede ser causa de contaminación del producto o de los equipos.

- El agua utilizada en los autoclaves para el enfriamiento mediante lluvia contiene aditivos en un nivel tal que puede ser causa de contaminación del producto o de los equipos.

- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en áreas donde se elaboran IFA estériles.

- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en cada operación aséptica.

- Volumen insuficiente de las muestras de aire tomadas para la clasificación de áreas metodología de muestreo inadecuada.

- Instalaciones o equipos no mantenidos para minimizar contaminación / generación de partículas.

- Las áreas de ambiente controlado no cumplen con la clasificación exigida.

- Falta de inyección de aire filtrado en los vestuarios de las áreas de ambiente controlado.

- El vapor utilizado en la esterilización no es monitoreado para asegurar que no contiene aditivos en cantidad tal que sea fuente de contaminación del producto o de los equipos.

- Falta de PON que establezca el número máximo de personal que puede estar presente en Areas Limpias y asépticas mientras están en operación.

- La cantidad de personal en las áreas limpias y asépticas, mientras están en operación, supera al especificado en el PON.

- Incorporación de gases, sin previo paso por filtro esterilizante, a soluciones esterilizadas.

k. CONTROL DE CALIDAD

- Para laboratorios de ensayo contratados, falta de un programa de calificación, calibración y mantenimiento de equipos y/o falta de un programa de preparación y sistema de mantenimiento para estándares y para soluciones, y/o falta de mantenimiento de registros del cumplimiento de estos programas, en todos los casos aquellos que involucren a los ensayos contratados.

I. GARANTIA DE CALIDAD

- Revalidación de cualquier proceso que ha sufrido una modificación crítica que pueda influir en la reproducibilidad del mismo y/o en la calidad del producto final, no incluido en el plan de validaciones.

II. GARANTIA DE CALIDAD: Estabilidad

- Inexistencia de un programa de seguimiento de estabilidad de los IFA comercializados.

• INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO:

a. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Fórmula/Orden Maestra

- Falta de Fórmula Maestra.

- Fórmula maestra no actualizada y/o no autorizada por el Director Técnico y Garantía de Calidad para cada producto y tamaño de lote a fabricarse.

- No emisión de órdenes de producción o existencia de órdenes de producción no coincidentes con las fórmulas maestras según Disposición 2819/04 y sus actualizaciones.

b. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Registro de Proceso de Lote

- El batch record muestra significativos errores de cálculo.

- Cambios en las operaciones críticas no incluidos en el plan de validación o información no disponible.

- Cambios en las operaciones críticas (comparados con los documentos de producción maestra) no aprobados por Garantía de Calidad y Dirección Técnica, o no documentados.

- Desviaciones no documentadas durante las elaboraciones.

- Desviaciones no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica.

- Discrepancias en los rendimientos y conciliaciones no investigadas.

- No se documentan adecuadamente el uso de materiales recuperados (Ej. Solventes).

c. DEPOSITOS

- Falta de recaudos para el depósito y/o embalaje de productos terminados que requieran cadena de frío.

- Distintos lotes de materia prima ingresados al mismo tiempo y no muestreados y analizados independientemente.

- Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas vencidas.

- Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas con fecha de reanálisis vencida.

- Los registros de lotes de mezclado no permiten trazabilidad retrospectiva hacia los lotes individuales que dieron origen a la mezcla.

- Los intermediarios necesarios para procesos posteriores no se almacenan bajo condiciones que aseguren su aptitud de uso.

- No se cuenta con un perfil de impurezas que permita comparar el lote reelaborado con los lotes obtenidos por el proceso establecido.

d. INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Mal funcionamiento del sistema de manejo de aire con evidencia de contaminación cruzada.

- Areas y/o equipos de manufactura con evidencia de contaminación (polvos, hongos, restos de producciones anteriores, etc.).

- Daños (agujeros, grietas o descascaramiento de pintura) en paredes, piso y/o cielorrasos de áreas de manufactura en los cuales el producto está expuesto.

e. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA no estéril, pero que será utilizada en la elaboración de productos estériles no inyectables, con calidad de agua menor que agua purificada.

f. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada Estéril

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril, que no será utilizado en la elaboración de productos inyectables, con calidad menor que la de agua purificada estéril.

g. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua para Inyectables

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril o no estéril, destinado a la producción de un medicamento inyectable, con calidad de agua menor que la de agua para inyectables.

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril y apirógeno, con calidad de agua menor que la de agua para inyectables.

h. PRODUCCION: IFA Estériles

- Ausencia de ensayo de hermeticidad de contenedores de IFA estériles.

- Cada carga de estilización del IFA envasado no es considerada como un lote separado para el ensayo de esterilidad.

i. CONTROL DE CALIDAD:

- Producto terminado liberado para su uso, con control de calidad incompleto o con resultados de análisis que no se ajustan a las especificaciones establecidas.

- Uso de materiales de partida sin autorización de control de calidad.

• RETIRO DEL MERCADO:

a. PRODUCCION: Operaciones

- La información impresa o codificada en los envases primarios del lote de producción no es legible y/o se destiñe y/o se borra con facilidad por manipuleo.

- Falta de número de lote y fecha de vencimiento en los envases primarios de los productos terminados.

b. CONTROL DE CALIDAD

- Número de muestras para ensayo de esterilidad inferior al definido en la edición vigente de la Farmacopea Argentina o de las farmacopeas reconocidas internacionalmente (FE, USP).

- Falta de control de calidad individual de lotes y/o sub-lotes de producción.

- Productos que caen fuera de especificaciones dentro de su período de vida útil.

- No se realiza control de calidad en laboratorio propio, en el país, de IFA importados según legislación vigente.

c. GARANTIA DE CALIDAD

- Desviaciones no investigadas ni documentadas de conformidad con procedimientos escritos.

d. GARANTIA DE CALIDAD: Estabilidad

- No son tomadas acciones cuando los productos ya liberados para su comercialización caen fuera de especificaciones dentro de su período de vida útil.

- No existen programas de seguimiento de estabilidad relacionados con cambios en la manufactura (formulación y/o cambios críticos en los métodos de elaboración) y/o en los materiales de acondicionamiento primarios.

• MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA:

a. RECURSOS HUMANOS

- Falta de organigrama.

- De recurrirse a consultores, asesores de manufactura y control de intermediarios No se llevan registros de nombre, dirección y calificaciones del consultor, y tipo de servicio provisto por éste.

b. INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Drenajes de piso sin rejillas o tapas.

- Salidas para líquidos y gases sin identificar.

- No existencia de normas o PON para limitar el ingreso de personas no autorizadas a áreas restringidas.

- No cumplimiento de las normas o PON para limitar el ingreso de personas no autorizadas a áreas restringidas.

- Falta de orden y/o higiene en baños y vestuarios.

c. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA

- Falta de controles del agua potable

- Falta de PON de mantenimiento y/o de procedimiento de manejo de sistema de agua.

d. DEPOSITOS

- Cuarentena física o informatizada accesible a personal no autorizado.

- Area de cuarentena física no bien demarcada y/o no respetada si no se dispone de un sistema de cuarentena informatizada.

- Falta de verificación, según PON, en el ingreso de materiales.

- Incompleta identificación de materiales de acondicionamiento primario y secundario, materiales de partidas, productos intermediarios e IFA finales.

- Presencia de IFA vencidas junto a aquellas disponibles para la venta.

- Existencia de material de envase/empaque obsoleto o fuera de validez no aislado e identificado.

- Falta dentro del depósito de sectores con separación física real, seguridad y acceso restringido para IFA psicotrópicas y estupefacientes.

e. DEVOLUCIONES

- No existe PON para el manejo de productos devueltos.

f. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION:

- Falta rotulación de las drogas pesadas o medidas que incluya nombre o código de la materia prima y nombre o código del producto al que se destina.

- Tiempo de retención de registros de proceso de lotes menor a un año después de la fecha de vencimiento del producto.

- Registros de programas de limpieza y sanitización incompletos.

- Correcciones en la documentación, realizadas con corrector o goma de borrar y/o sin registro de fecha y firma.

- Fórmulas maestras verificadas por personal no autorizado.

- Cambios no autorizados en los tamaños de lote.

- Desvíos durante el acondicionamiento no investigados por personal calificado.

g. PRODUCCION: Equipamiento

- Equipamiento defectuoso o fuera de uso inadecuadamente rotulado o no retirado del área.

- Los equipos limpios no están protegidos contra la contaminación.

- Falta de programa de calibración de equipos de medida automáticos, mecánicos o electrónicos.

- Falta de bitácora de uso de equipos (log books).

- Equipos ubicados en el exterior sin la debida protección del material.

h. PRODUCCION: Operaciones

- Existencia de envases primarios sobrantes codificados con número de lote y/o fecha de vencimiento no aislados ni identificados.

- Acceso a los vestuarios específicos de áreas de producción/ fraccionamiento sin la vestimenta protectora de planta.

i. PRODUCCION: IFA Estériles

- Falta de evidencia documentada de destrucción de material descartado (materiales de envase y empaque, etc.).

j. CONTROL DE CALIDAD

- Almacenamiento de muestras fuera de sus especificaciones de conservación.

- Utilización en producción de lotes de materiales de partida sin autorización de Control de Calidad.

- Especificaciones incompletas y/o no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica.

- Ausencia de ensayos de materiales de acondicionamiento, sin que se haya calificado a los proveedores.

- No se guardan muestras de retención de IFA terminados y/o de Materiales de partida.

• MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA:

a. ADMINISTRACION E INFORMACION GENERAL

- Falta de concordancia entre la estructura edilicia observada y el plano aprobado por la Autoridad Sanitaria competente.

b. INSTALACIONES: Condiciones Generales

- La distancia entre equipos y paredes es insuficiente para permitir la limpieza.

- La base de los equipos inmóviles no está debidamente fijada a puntos de apoyo.

- Ausencia de Programa de Sanitización escrito aunque las instalaciones se observan en adecuadas condiciones de limpieza.

- Programa escrito de sanitización incompleto aunque las instalaciones se observan en estado de limpieza aceptable.

- Ausencia de prevención contra la entrada y/o proliferación de roedores, insectos, aves u otros animales.

- Si bien se observan daños en superficies, los productos no se encuentran directamente expuestos a las mismas (ej. pared de depósito de producto terminado con pintura descascarada).

- Falta de mantenimiento en baños y vestuarios.

c. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

- No uso de agua potable (como calidad mínima) para el enjuague final de los equipos usados en la elaboración de IFA no estériles y de IFA destinados a la producción de medicamentos estériles.

- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua purificada, con calidad de agua dentro de especificaciones.

d. RETIRO DE IFA DEL MERCADO

- Falta de PON que establezca el sistema de retiro de productos del mercado o bien el procedimiento no contempla la obligación de comunicación inmediata a la Autoridad Sanitaria competente.

e. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION

- Manipulación de materias primas realizada por personas no autorizadas.

- Falta de procedimiento escrito para las operaciones de acondicionamiento.

f. PRODUCCION: Equipamiento

- Los reactores para la elaboración de líquidos y semisólidos no tienen diseño/material sanitario.

- g. PRODUCCION: IFA Estériles
- Falta de PON para el control microbiológico de áreas limpias.

- No es tenida en cuenta la carga microbiana para la validación de los ciclos de esterilización.

- Lapsos de tiempos entre limpieza, esterilización, uso de componentes, contenedores y equipos, no incluidos en el programa de validaciones.
- h. CONTROL DE CALIDAD
- No existen PON para el muestreo, inspección y ensayo de materiales.
- i. GARANTIA DE CALIDAD
- Ausencia de un sistema de control de cambios.

- Validación incompleta de metodologías de análisis no codificadas.

- Falta de programa de autoinspecciones, o programa de autoinspecciones que no abarca todas las secciones de GMP o falta de registros o con registros incompletos.

- No existe un sistema para el manejo de quejas y reclamos.

- Programa de ensayo reducido puesto en práctica sin calificación de proveedores.

- Calificación de proveedores no documentada.
- MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA:
- a. RECURSOS HUMANOS
- Ausencia de programa y registro de capacitación del personal en BPFyC.
- b. INSTALACIONES: Condiciones Generales
- El personal utiliza puertas de acceso directo del exterior hacia áreas de producción y/o empaque.
- c. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION
- Procedimientos escritos incompletos para manejo de materiales y productos.

- Procedimientos incompletos para las operaciones de empaque.
- d. PRODUCCION: Equipamiento
- Uso de equipos menores no calificados para la manufactura de productos no críticos.
- e. CONTROL DE CALIDAD
- Falta de ensayos de identificación, realizados por el titular del producto, sobre los remanentes de materiales de partida luego de su uso por terceros.
- f. GARANTIA DE CALIDAD: Estabilidad
- No se sigue el programa de seguimiento de estabilidad de productos comercializados.

- No se controlan todos los parámetros que pueden ser afectados por la estabilidad del producto.
- g. GARANTIA DE CALIDAD: Auditoría a Proveedores
- Falta de programa de calificación de proveedores de material de partida inactiva y de materiales de acondicionamiento.
- e. 09/09/2013 N° 69998/13 v. 09/09/2013

MINISTERIO DE SALUD

SECRETARIA DE POLITICAS, REGULACION E INSTITUTOS

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

Disposición N° 5596/2013

Bs. As., 3/9/2013

VISTO el Expediente N° 1-47-2556-13-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que, en atención a que la firma Liprot S.R.L. solicitó su habilitación y autorización de funcionamiento como fabricante de productos para ortopedia Clase I en los términos previstos por la Disposición ANMAT N° 2319/02 (t.o. 2004), mediante la O.I. N° 4935/13 se llevó a cabo una inspección, previa a la habilitación de establecimiento, tendiente a verificar las Buenas Prácticas de Fabricación (artículo 3.1 del Reglamento aprobado por Disposición ANMAT N° 2319/02, t.o. 2004).

Que, al momento de la inspección, la firma se encontraba fabricando productos que comercializaba sin previa habilitación y sin haberlos registrado ante esta Administración.

Que en consecuencia, la Dirección de Tecnología Médica sugiere prohibir fuera del ámbito de la Provincia de Buenos Aires la comercialización y uso en todo el territorio nacional de los productos médicos elaborados por la firma Liprot S.R.L. y que se instruya un sumario sanitario a dicha firma y a su Director Técnico por presunta infracción a lo dispuesto en los artículos 2 y 19 incs. a y b de la Ley N° 16.463, e incumplimiento de la Parte 1, punto 1 y Parte 3 punto 1, ambos del Anexo I, de la Disposición ANMAT N° 2318/02 (t.o. 2004) y Parte 1 del Anexo I de la Disposición ANMAT N° 2319/02 (t.o. 2004).

Que la Dirección de Tecnología Médica y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello,

EL INTERVENTOR
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:

ARTICULO 1° — Prohíbese, fuera del ámbito de la Provincia de Buenos Aires, la comercialización y uso en todo el territorio nacional de los productos médicos elaborados por la firma Liprot S.R.L., en virtud de los argumentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTICULO 2° — Instrúyase sumario sanitario a la firma LIPROT S.R.L., con domicilio en la calle Rouco (93) 976/80, Villa Lynch, Partido de San Martín, Provincia de Buenos Aires, y a su Director Técnico, por presunta infracción a lo dispuesto por los artículos 2 y 19 incs. a y b de la Ley N° 16.463, e incumplimiento de la Parte 1, punto 1 y Parte 3 punto 1, ambos del Anexo I, de la Disposición ANMAT N° 2318/02 (t.o. 2004) y Parte 1 del Anexo I de la Disposición ANMAT N° 2319/02 (t.o. 2004).

ARTICULO 3° — Regístrese. Dése a la Dirección Nacional de Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial. Comuníquese a las autoridades sanitarias provinciales y a la del Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires a sus efectos. Comuníquese a la Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales. Comuníquese a las Cámaras y entidades profesionales correspondientes. Dése al Departamento de Sumarios de la Dirección de Asuntos Jurídicos a sus efectos. — Dr. OTTO A. ORSINGHER, Subinterventor, A.N.M.A.T.
e. 09/09/2013 N° 70020/13 v. 09/09/2013

MINISTERIO DE SALUD

SECRETARIA DE POLITICAS, REGULACION E INSTITUTOS

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

Disposición N° 5597/2013

Bs. As., 3/9/2013

VISTO el Expediente N° 1-47-11656-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y;

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones el Programa Nacional de Control de Mercado de Medicamentos y Productos Médicos (PCM), hace saber que fiscalizadores de ese Programa, en el marco de la O.I. N° 41123, realizaron una inspección en la sede de la firma “DISTRIBUIDORA CRIDIMED”, de propiedad de Raúl Cristobo, con domicilio en la calle Lavalle 82/84 de la Ciudad de Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, retirándose en dicha oportunidad en carácter de muestra una unidad rotulada como “ANDROMEDA Healthcare - Envase hermético para la aspiración de fluidos sin filtro y sin válvula - COLECTO FLEX SS 2000 - ANTARES Metales y Plásticos S.A.”, sin datos de registro como producto médico.

Que en dicha oportunidad la Directora Técnica de la firma inspeccionada, al consultarle acerca de la procedencia del producto médico antes mencionado, aportó copia de un documento comercial emitido por la firma “ANTARES Metales y Plásticos S.A”.

Que como consecuencia de lo antedicho, fiscalizadores del mencionado Programa concurren a realizar una inspección en la sede de la firma “ANTARES Metales y Plásticos S.A.” con domicilio en la Avenida Directorio 302, PB Departamento C, Ciudad de Buenos Aires, de acuerdo a la O.I. N° PM 89.

Que en dicha inspección le exhibieron al propietario de la firma la muestra retirada de “Distribuidora Cridimed” manifestando que se trataba de un producto fabricado y comercializado por “ANTARES Metales y Plásticos S.A”.

Que se le consultó al propietario de la firma “ANTARES Metales y Plásticos S.A.” acerca de la actividad de la misma e indicó que “es dueña de las matrices, el proceso de inyectado y soplado plástico se terceriza y el ensamblado de los productos lo realiza ANTARES Metales y Plásticos S.A. en su planta de la calle Pilar N° 183, partido de San Martín.”, agregando que la marca comercial ANDROMEDA es de su propiedad y que la firma “no posee habilitación de ningún organismo sanitario.”

Que al realizar un recorrido por los depósitos, el propietario de la firma exhibe a los fiscalizadores del Programa el Certificado de Inscripción y Autorización de Venta de Productos Médicos del PM 1156-1, correspondiente al producto “CAMARA DE HUMIDIFICACION HOTFLOW 330 - ANDROMEDA HEALTHCARE” agregando al respecto que “al momento de renovar la autorización del producto la normativa había cambiado, y se le exigía a la firma habilitar la planta de fabricación por lo que la inscripción no se renovó y actualmente están evaluando la posibilidad de habilitar su propia planta o tercerizar la fabricación”, verificándose además la comercialización del producto mencionado a las provincias de Corrientes, Córdoba y San Juan.

Que destaca el PCM que la firma “ANTARES Metales y Plásticos S.A.” se encontraba registrada ante esta Administración bajo el legajo N° 1156, habiéndose prohibido el uso y la comercialización de los productos de su titularidad mediante Disposición ANMAT N° 689/2009.

Que el Programa entiende que la firma se encontraba en conocimiento de la normativa aplicable en la materia, reconociendo además la imposibilidad de registrar sus productos y por ende de obtener la autorización de comercialización de los mismos, hasta tanto el establecimiento obtuviera la habilitación correspondiente, adecuándose así a lo normado en la Parte 1 anexo I de la Disposición ANMAT N° 2319/02 (T.O. 2004).

Que si bien el propietario de la firma “ANTARES Metales y Plásticos S.A.” no presentó documentación alguna que avale su autorización por parte de esta Administración, el citado producto se corresponde con un Producto Médico, el cual debe ser registrado según Disposición ANMAT N° 2318/02 (T.O. 2004), de acuerdo a lo establecido en su Anexo I, Parte 3, Punto 1.