

*Solicitud de inspección para Certificación de Cumplimiento de las
Buenas Prácticas de Fabricación en plantas del exterior
Disposición ANMAT 2123/2005 (y modificatorias)*

V. febrero 2013

Documentación a presentar para solicitar la inspección:

- ☞ Nota de solicitud especificando si lo que se solicita es la Certificación de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de una planta no autorizada anteriormente por ANMAT o la Recertificación de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de una planta que ya posee autorización de ANMAT para elaborar productos para la República Argentina. En este último caso se debe adjuntar copia de la Disposición de certificación anteriormente emitida y aclarar si la inspección se solicita para los mismos rubros/formas farmacéuticas ya autorizados o si se suman nuevos rubros/formas farmacéuticas o se cancelan alguno de los ya autorizados.

- ☞ Copia de la Disposición de habilitación otorgada por ANMAT al iniciador del trámite (Empresa emplazada en la República Argentina que debe estar previamente habilitada por ANMAT como “Importador y Exportador de Especialidades Medicinales”).

☞ Comprobante de pago de arancel según normativa vigente.

☞ **Datos de la firma cuya inspección se solicita:**

- ✓ Archivo Maestro del Sitio (AMS / SMF), según **ANEXO I**.
- ✓ Razón social, número de plantas elaboradoras, dirección/es, teléfono, superficie/s, persona de contacto, responsable técnico.
- ✓ Copia de la habilitación emitida por la Autoridad Sanitaria del país en que se halla emplazada.
- ✓ Listado de formas farmacéuticas que se elaboran en la planta solicitada (ya sea que se pretendan importar o no).
- ✓ Listado de principios activos que se manipulan en la planta solicitada (ya sea que estén incluidos en los productos a importar o no).
- ✓ Listado de formas farmacéuticas (con discriminación de principios activos) que se pretenden importar (aquellas para las que se solicita la inspección).
- ✓ Participación o no de terceros en la elaboración y/o control de los productos a importar.
- ✓ En caso que exista participación de terceros, se deben detallar sus datos: razón social, número de plantas, dirección/es, teléfono, superficie, persona de contacto, responsable técnico; adjuntar copia de la habilitación por la Autoridad Sanitaria competente.

Nota: En la nota de solicitud se debe especificar en forma clara e inequívoca el número de plantas a ser inspeccionadas.

Si la firma a inspeccionar dispone de más de una planta, se deberá especificar si las mismas se encuentran en un mismo predio, en edificios independientes, o en direcciones catastrales distintas.

Del mismo modo, si una planta posee parte de sus instalaciones en otra locación (ej. depósitos) se debe especificar el caso, aclarando las direcciones de todas las locaciones involucradas en la inspección.

Por consultas dirigirse a:

*INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
DEPARTAMENTO DE INSPECCIONES*

Av. Caseros 2161 – Planta baja – Edificio Anexo –
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfonos: (+54 11) 4340-0800 (int. 2561 / 2666)

Fax: (+54 11) 4340-0853

Personas de contacto:

Farm. Rodolfo H. Mocchetto (Jefe del Departamento de
Inspección)

rmocchetto@anmat.gov.ar

Farm. Andrea Rey (a/c Servicio de Especialidades Medicinales)

arey@anmat.gov.ar

Sra. Verónica D'Abate (Secretaria)

vdabate@anmat.gov.ar

ANEXO I

ARCHIVO MAESTRO DE SITIO

(AMS)

GLOSARIO

Las definiciones expresadas a continuación se aplican a los términos utilizados en el presente documento y pueden tener un significado diferente en otro contexto:

Autoridad Sanitaria Competente: Dentro del territorio de la República Argentina se entenderá como Autoridad Sanitaria Competente a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica a través del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME-ANMAT). Para el resto de los países se entenderá la Autoridad Nacional con funciones equivalentes.

Planta/Instalación dedicada: es aquella planta o instalación que es autónoma y que provee una separación completa y total de todos los aspectos de una operación, incluyendo el movimiento del personal y equipamiento. Esto incluye barreras físicas como también sistemas de

manejo de aire separados, así como otros servicios, incluyendo el tratamiento de residuos. No necesariamente implica que deba encontrarse en un edificio distinto y separado, pero sí contar con accesos separados.

Área segregada: para actividades de elaboración se entiende como área segregada a aquella que provee una separación completa y total de todos los aspectos de una operación, incluyendo el movimiento del personal, materiales y equipamiento. Esto incluye barreras físicas como también sistemas de manejo de aire separados.

Área controlada: aquellas destinadas a la elaboración de productos estériles o que se utilizan para contención de productos tóxicos, sensibilizantes o muy potentes.

Producción/Elaboración: todas las operaciones realizadas en la preparación de un medicamento, desde la recepción de materiales, pasando por el procesamiento y acondicionamiento hasta su finalización como producto terminado.

Persona autorizada: persona/s calificada/s a la/s cual/es el responsable técnico le/s ha delegado la función de liberación/aprobación de materiales o productos. Sin embargo, el responsable técnico sigue manteniendo la responsabilidad ante la Autoridad Sanitaria

Persona calificada: persona con antecedentes y experiencia científico-técnica que recibe entrenamiento y evaluación para realizar la función que se le asigna.

Personal Clave: el personal clave incluye al jefe de producción, al jefe de control de calidad, al Jefe de Garantía de Calidad, al Responsable Técnico y la/s persona/s autorizada/s, en este último caso si corresponde.

Responsable Técnico: persona reconocida por la Autoridad Sanitaria como poseedora de antecedentes y experiencia científico-técnica necesaria para asumir esa responsabilidad en la empresa, siendo para la República Argentina el Director Técnico.

Servicios y/o Sistemas Críticos: aquellos que influyen directamente en la calidad de los productos como ser ej. tercerista de elaboración, sistema de agua, sistema de aire, aire comprimido en contacto directo con producto y/o envase primario, entre otros.

Materiales: insumos que incluyen materias primas, productos intermedios, graneles, envases primarios y secundarios, rótulos o etiquetas, gases, solventes, excipientes y reactivos, según corresponda.

Materiales peligrosos/ productos peligrosos: aquellos que presentan algún riesgo para la salud, para la seguridad o el medio ambiente. La clasificación se realiza en función de la clasificación ATC

según OMS, la potencia/toxicidad y de sus características físico-químicas.

Por ejemplo, productos altamente potentes o sensibilizantes o tóxicos; para caracterizar estos compuestos se debe tener en cuenta la reversibilidad de su acción, potencia, toxicidad, mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, efectos sensibilizantes, Límite de Exposición Ocupacional (Occupational Exposure Limit - OEL), selectividad, entre otros.

Además, se deben considerar las sustancias corrosivas, inflamables, explosivas, comburentes, radioactivas, entre otras.

Pág. 7/21

Sistema informático: Sistema que incluye el ingreso de datos, procesamiento electrónico y la obtención de información utilizada, ya sea, para un informe o para el control automático.

Sistema informático crítico: aquel sistema GxP relevante, o sea que puede afectar la calidad del producto y/o la seguridad del paciente de manera directa, por ejemplo un sistema de control; o bien, la integridad de los datos/información relacionada con el producto, como ser los sistemas relacionados con la codificación, distribución, recupero de mercado, randomización y registro de pacientes en ensayos clínicos, registros de donantes, datos de laboratorio entre otros.

CONTENIDO:

1. INFORMACIÓN GENERAL DE LA EMPRESA

1.1.- Información de contacto con la empresa

1.1.1 Razón Social de la empresa (y nombre de la línea comercial si es diferente).

1.1.2. Domicilio legal de la empresa y real de planta/s (se deben incluir las direcciones de todas las plantas que posea la firma incluidos depósitos y laboratorios de control)

1.1.3. Información de la persona de contacto disponible las 24 hrs perteneciente a la empresa incluyendo nombre, número de teléfono y fax, para el caso de productos defectuosos o recupero del mercado

1.2.- Actividades farmacéuticas autorizadas en la/s planta/s

1.2.1 Adjuntar copia del/los certificado/s de habilitación emitido/s por la Autoridad Sanitaria Competente (Anexo 1). En caso de que la Autoridad Sanitaria no emita autorizaciones, se debe adjuntar la declaración correspondiente.

1.2.2 Breve descripción de las actividades de elaboración, importación, exportación, distribución y otras actividades autorizadas por la Autoridad Sanitaria Competente incluyendo las de Autoridades extranjeras, indicando, en caso que no se encuentren comprendidas

dentro de la autorización de fabricación, las formas farmacéuticas autorizadas/actividades.

1.2.3 Listado completo de productos aprobados/manipulados indicando sus principios activos, forma farmacéutica, si están o no en comercialización, si intervienen terceros en alguna etapa de elaboración y/o control, indicando nombre y etapa y N° de certificado de producto, cuando corresponda (Anexo 2)

En caso de elaborarse productos con principios activos segregados (betalactámicos, citostáticos, citotóxicos, hormonales, antihormonales, biológicos/biotecnológicos con microorganismos vivos o derivados de la sangre y plasma) indicar si se elaboran en plantas independientes (separadas físicamente) o en la misma planta de elaboración de productos con activos no segregados, en áreas independientes y autónomas o bajo el principio de campaña.

1.2.4 Indicar, si hubiere, listado de inspecciones de BPF realizadas en la/s planta/s en los últimos 5 años incluyendo fechas (de inicio y finalización) y nombre / país cuya Autoridad Competente ha realizado la inspección. Adjuntar copia del/los certificado/s emitidos en cada oportunidad (Anexo 3).

1.3.- Otras actividades desarrolladas por la empresa

Descripción de otras actividades no farmacéuticas desarrolladas en la planta, si las hubiera.

2. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DE LA EMPRESA

2.1.- El sistema de gestión de calidad de la empresa

2.1.1. Breve descripción del Sistema de Calidad de la empresa con referencia a los estándares utilizados.

2.1.2 Responsabilidades del área de Garantía / Aseguramiento de la Calidad. Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de calidad, incluyendo a la alta gerencia.

2.1.3 Información de actividades para las cuales la empresa se halla acreditada y/o certificada; incluir fechas y contenido de las acreditaciones/certificaciones y nombres de los organismos de acreditación/certificación.

2.2.- Procedimiento de liberación de productos terminados

2.2.1 Descripción detallada de los requerimientos de calificación (experiencia educativa y de trabajo) del/ los Responsable(s) Técnico(s) / Persona(s) Autorizada(s) para la certificación / liberación de lotes.

2.2.2 Descripción General del procedimiento de certificación / liberación de lotes;

2.2.3 Responsabilidad de la Dirección Técnica / Persona(s) Autorizada(s) en relación a la cuarentena y liberación de productos terminados y en la evaluación de cumplimiento de la Autorización de Comercialización.

2.2.4 En caso de que estén involucrados varios Responsables Técnicos/Personas Autorizadas describir los acuerdos entre ellos.

2.2.5 Declarar si entre las estrategias de control empleadas se incluyen Tecnologías de Análisis en Proceso (PAT) y/o Liberación en Tiempo Real o Liberación Paramétrica.

2.3.- Gestión de Proveedores y contratados (Proveedores de servicios y/o sistemas, elaboradores de materiales de partida y otros)

2.3.1 Breve descripción de la cadena de suministro y del programa de auditorías externas.

2.3.2 Breve descripción de los sistemas de calidad utilizados para calificar a los contratados, elaboradores y/o proveedores de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y otros elaboradores / proveedores de materiales críticos (ej. excipientes, materiales impresos, envases primarios, entre otros).

2.3.3 Descripción de los recaudos para evitar la introducción de la EEB (Encefalopatía Espongiforme Bovina) en la elaboración de productos.

2.3.4 Descripción de las medidas adoptadas cuando se sospecha o se identifican productos, graneles, ingredientes farmacéuticos activos o excipientes fraudulentos o falsificados.

2.3.5 Describir las actividades contratadas de asistencia científica, analítica o técnica en relación a producción y análisis

2.3.6 Listado de Terceristas contratados que intervienen en la fabricación y/o control, incluyendo: razón social, dirección, persona de contacto, número de teléfono, número de fax y detalle de las actividades contratadas; ej. Esterilización de material de empaque primario para procesos asépticos, ensayos (especificando tipo) en materias primas, etc. (Anexo 4)

2.3.7 Breve reseña de la responsabilidad compartida entre el contratante y contratado con respecto al cumplimiento de las BPF y de la Autorización de Comercialización.

2.4.- Gestión de Riesgos para la Calidad (GRC)

2.4.1 Breve descripción de las metodologías de gestión de riesgos para la calidad utilizadas por la empresa. Descripción de las responsabilidades.

2.4.2 Alcance y enfoque en GRC incluyendo breve descripción de cualquier actividad que se realice ya sea a nivel local, así como a nivel corporativo, cuando corresponda.

2.5.- Revisión de la Calidad de Productos

Breve descripción de las metodologías utilizadas.

3. PERSONAL

3.1.- Organigrama

3.1.1 Adjuntar organigrama de la empresa incluyendo Garantía/Aseguramiento de Calidad, producción, control de calidad, depósitos/distribución, ingeniería/mantenimiento y demás áreas relacionadas (Anexo 5). Incluir cargos jerárquicos, el/los Responsable/s Técnico/s y Persona/s Autorizada/s. En cada caso indicar el número total de empleados discriminando número de profesionales, técnicos, operarios calificados y operarios comprometidos en gestión de calidad, producción, control de calidad, almacenamiento y distribución respectivamente. Consignar los nombres de Jefes o Gerentes de cada área y supervisores solamente.

3.1.2 Describir para el Personal Clave, calificación académica, experiencia y responsabilidades.

4. INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO

4.1.- Instalaciones

4.1.1 Breve descripción de la/s planta/s; superficie (cubierta y total) del sitio y lista de edificios. En caso de utilizarse diferentes edificios

para la producción destinada a diferentes mercados, identificarlos e indicarlo. Por ej., Mercado local, UE, USA, etc. Consignar además antigüedad edilicia, ubicación y descripción de los alrededores (ej. zona industrial, residencial, parque industrial, proximidad de otras industrias, entre otros).

4.1.2 Informar horario / turnos de trabajo.

4.1.3 Adjuntar un croquis de las áreas productivas con indicación de la escala (no se requieren planos de estructura o de ingeniería).

4.1.4 Adjuntar diagramas de circulación de personal y materiales en la planta. (Anexo 6). Indicar las actividades realizadas en cada área (ej. mezclado, llenado, almacenamiento, empaque, control de calidad, etc.) y en el caso de áreas clasificadas indicar su clasificación y los diferenciales de presión respecto de áreas adyacentes.

4.1.5 Adjuntar diagramas de flujo de depósitos y áreas de almacenamiento, destacando las áreas especiales para el almacenamiento y manipulación de materiales altamente tóxicos, peligrosos y/o materiales sensibilizantes, si correspondiera.

4.1.6 Breve descripción de depósitos, áreas de almacenamiento y/o condiciones de almacenamiento específicas, si corresponde.

4.1.7 Breve descripción de los sistemas de tratamiento de aire (HVAC): indicar requerimientos del suministro de aire, temperatura,

humedad, diferenciales de presión, tasas de recambio de aire y la política de recirculación del aire (%) debidamente justificados.

Nota: Se deben dar más detalles en el caso de áreas críticas (áreas controladas con potencial riesgo de contaminación) o para áreas especiales para, por ejemplo, productos tóxicos, potentes, sensibilizantes, etcétera.

4.1.8 Breve descripción del/ los sistema/s de tratamiento/s y distribución de agua. Describir la calidad de agua producida. Adjuntar croquis del/ los sistema/s de tratamiento y distribución de agua indicando puntos de muestreo (Anexo 7).

En el caso de sistemas con almacenamiento de agua y recirculación debe indicarse la temperatura de recirculación, mantenimiento y la temperatura en el punto de retorno.

4.1.9 Breve descripción de otros servicios relevantes, como vapor, vapor limpio, aire comprimido, nitrógeno, etc.

4.2.- Equipamiento

4.2.1 Adjuntar listados de equipos más relevantes de producción y del laboratorio de control de calidad indicando los instrumentos / componentes críticos (Anexo 8).

4.2.2 Limpieza y Sanitización: Breve descripción del/ los métodos de limpieza y sanitización de superficies en contacto con producto (ej. Limpieza manual, limpieza en el sitio automática (CIP), etc).

4.2.3 Sistemas Informáticos Críticos para BPF: Descripción de los sistemas informáticos críticos (excluyendo equipamiento específico tipo PLCs (Controladores Lógicos Programables))

5. DOCUMENTACIÓN

5.1 Descripción del sistema de documentación de la empresa. (ej. electrónico, manual)

5.2 Cuando los documentos y registros se almacenan en archivos fuera la planta, (incluyendo datos de farmacovigilancia, si es aplicable): Listado de los tipos de documentos/registros; Nombre y dirección del sitio de almacenamiento y estimación del tiempo requerido para recuperar los documentos desde dicho archivo.

6. PRODUCCIÓN

6.1.- Tipo de productos (puede hacerse referencia a los Anexos 1 y/o 2)

6.1.1 Tipo de productos elaborados incluyendo:

- listado de formas farmacéuticas tanto para productos de uso en humanos como veterinarios (en caso de corresponder) que son elaborados en el sitio

- listado de formas farmacéuticas de productos medicinales de investigación elaborados en el sitio para ensayos clínicos y en caso de ser en áreas diferentes a las de elaboración con fines comerciales, suministrar información de dichas áreas productivas y del personal involucrado.

6.1.2 Listar las sustancias tóxicas o peligrosas manejadas (por ejemplo, con una alta actividad farmacológica y/o con propiedades sensibilizantes).

6.1.3 Tipo de productos elaborados en instalaciones dedicadas, áreas segregadas o por campaña, si corresponde.

6.1.4 Aplicación de Tecnología Analítica de Proceso (PAT), si correspondiera: mencionar la aplicación de cualquier tecnología relevante y los sistemas computarizados asociados

6.2.- Validación de procesos

6.2.1 Breve descripción de cada una de las líneas productivas.

6.2.2 Breve descripción de la política de validación de procesos de elaboración de productos.

6.2.3 Política de reproceso o retrabajo.

6.3.- Gestión de materiales y almacenamiento

6.3.1 Manejo de materias primas, materiales de envase y empaque, materiales semielaborados y a granel, y productos terminados, incluidos el muestreo, la cuarentena, la liberación y almacenamiento. Descripción del sistema empleado para el almacenamiento y control de existencias de insumos y productos (físico o por sistema informático).

6.3.2 Manejo de materiales y productos rechazados

7. CONTROL DE CALIDAD

Descripción de las actividades de Control de Calidad (C.C.) llevadas a cabo en la/s planta/s respecto a ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos. Indicar existencia de bioterio, manejo de cultivo de células, ensayos con radioisótopos.

8. DISTRIBUCIÓN, QUEJAS / RECLAMOS Y RETIRO DE PRODUCTOS

8.1.- Distribución

8.1.1 Indicar si existe otra/s empresa/s involucrada/s en la distribución de los productos y de qué tipo de empresa se trata (distribuidoras, droguerías, titulares de licencia de fabricación de productos); indicar la ubicación de las empresas hacia las cuales los productos son enviados.

8.1.2 Descripción del sistema utilizado para verificar que cada comprador/destinatario cuenta con el derecho legal de recibir productos medicinales del elaborador

8.1.3 Breve descripción de los controles efectuados durante el tránsito, por ejemplo, monitoreo y control de temperatura.

8.1.4 Describir el sistema de trazabilidad de los registros de distribución completa de un lote, desde la empresa hasta los clientes y la evaluación de la efectividad de dicho sistema.

8.1.5 Describir las medidas adoptadas para evitar que los productos ingresen en la cadena de suministro ilegal.

8.2.- Quejas/reclamos, defectos de productos y retiro de productos:

Breve descripción de los sistemas para el manejo de quejas/reclamos, defectos de productos y retiro de productos del mercado.

9. AUTOINSPECCIONES

Breve descripción del sistema de autoinspecciones con especial atención a los criterios utilizados para la selección de las áreas a ser cubiertas durante las inspecciones previstas, la organización práctica y las actividades de seguimiento.

ANEXOS

- Anexo 1 Copia del/los certificado/s de habilitación emitido/s por ANMAT y/o Autoridad Sanitaria Competente.
- Anexo 2 Listado completo de productos aprobados / manipulados indicando sus principios activos, forma farmacéutica, si están o no en comercialización, si intervienen terceros en alguna etapa de elaboración y/o control, indicando nombre y etapa y N° de certificado de producto, cuando corresponda.
- Anexo 3 Copia del/los certificado/s vigentes, emitidos por Autoridad Competente a raíz de inspecciones de BPF en la/s planta/s (últimos 5 años).
- Anexo 4 Listado de Terceristas contratados para fabricación (incluye acondicionamiento) y/o control, especificando para cada caso: razón social, dirección, persona de contacto, número de teléfono, número de fax y detalle de las actividades contratadas.

- Anexo 5 Organigrama de la empresa.
- Anexo 6 Croquis de las áreas productivas con indicación de la escala. Diagramas de circulación de personal y materiales de cada tipo de producto (forma farmacéutica) en la planta, incluyendo depósitos y áreas de almacenamiento.
- Anexo 7 Esquema del/ los sistema/s de tratamiento y distribución de agua.
- Anexo 8 Listados de equipos más relevantes de producción y del laboratorio de control (físicoquímico / microbiológico / biológico).