

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ESPECIALIDADES MEDICINALES

Disposición 2592/2003

Actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea. Establecimientos habilitados.

Bs. As., 15/5/2003

VISTO la ley 16.463, el Decreto 150/92 y el Expediente N° 1-47-1110-879-02-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que se hace necesario la normalización de la preparación de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea. (M N P E).

Que la alimentación parenteral es una terapéutica utilizada en situaciones clínicas de alto riesgo y destinada a un paciente individualizado.

Que la preparación de estos medicamentos debe cumplimentar normas establecidas por esta Administración Nacional.

Que es necesario fijar exigencias para las áreas físicas, buenas prácticas de preparación y control a los fines de la habilitación y fiscalización sanitaria de los establecimientos destinados a la preparación de las M.N.P.E.

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 1490/92 y el Decreto N° 197/02.

Por ello:

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

DISPONE:

Artículo 1° — Quedan sometidos al cumplimiento de la presente Disposición y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, las actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea.

Art. 2° — A los efectos previstos en esta Disposición se entiende por Mezcla de Preparación Extemporánea para Nutrición Parenteral (M.N.P.E.) a las mezclas para administración endovenosa contenidas en un envase único compuestas por hidratos de carbono aminoácidos, lípidos, vitaminas, electrolitos, oligoelementos y fármacos compatibles, destinadas a un paciente individualizado.

Art. 3° — Las actividades mencionadas en el artículo 1° sólo podrán ser realizadas en establecimientos debidamente habilitados por esta Administración Nacional como Laboratorios Elaboradores de Soluciones Nutricionales de Uso Inmediato. Para la obtención de dicha habilitación deberá darse cumplimiento al régimen de Buenas Prácticas de Preparación y Control para Mezcla de Preparación Extemporánea para Nutrición Parenteral detalladas en el ANEXO II de la presente Disposición y deberán funcionar bajo la Dirección Técnica de un Profesional Farmacéutico.

Art. 4° — Para la solicitud de habilitación, los establecimientos elaboradores deberán cumplimentar los requerimientos establecidos en el ANEXO I de la presente Disposición.

Art. 5° — A los fines de la fiscalización del cumplimiento de la presente Disposición la Autoridad Sanitaria realizará inspecciones con o sin retiro de muestras de los establecimientos elaboradores y de verificación de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Preparación y Control.

Art. 6° — De hallarse alguna infracción, esta Administración podrá tomar las siguientes medidas: inhibir la preparación y/o intervenir productos existentes en el establecimiento inspeccionado, decomisar y clausurar preventivamente. La graduación de estas medidas precautorias dependerá de las características del producto y del riesgo sanitario constatado con el fin de prevenir un daño mayor a la salud. Se utilizará una faja amarilla para inhibir sectores y roja en casos de clausura preventiva parcial o total del establecimiento conforme al modelo que figura como ANEXO III de la presente Disposición.

Art. 7° — Las infracciones al presente disposición y a las normas que en su consecuencia se dicten, serán sancionadas conforme a lo previsto en la Ley N° 16.463 y Decreto N°: 341/92.

Art. 8° — La presente Disposición entrará en vigencia a los 30 (treinta) días corridos de su publicación en el Boletín Oficial.

Art. 9° — Anótese, comuníquese a quien corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial; cumplido archívese PERMANENTE. — Manuel R. Limeres.

ANEXO I

HABILITACION

1.a HABILITACION DE ESTABLECIMIENTOS ELABORADORES DE M.N.P.E.

Se entenderá por establecimiento elaborador a aquellas empresas que posean el equipamiento necesario y que estén autorizadas para preparar, distribuir y controlar M.N.P.E.

Deberá presentarse ante esta Administración la siguiente solicitud con carácter de declaración jurada firmada por el Titular del establecimiento o su Representante Legal y el Director Técnico:

FORMULARIO PARA LA HABILITACION DE ESTABLECIMIENTOS ELABORADOR DE M.N.P.E.

1.- DATOS DE LA EMPRESA SOLICITANTE:

A) NOMBRE O RAZON SOCIAL DE LA EMPRESA:

B) DOMICILIO:

C) N° DE CUIT:

D) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL:

NOMBRE Y APELLIDO:

DOMICILIO:

TIPO Y N° DE DOCUMENTO:

E) DOMICILIO DEL ESTABLECIMIENTO

2- DATOS DEL DIRECTOR TECNICO:

A) NOMBRE Y APELLIDO:

B) TIPO Y N° DE DOCUMENTO:

C) TITULO:

D) NUMERO DE MATRICULA: .

.....

Firma del Representante Legal

.....

Firma del Director Técnico

DOCUMENTACION

1°.- Planos de la estructura edilicia, un original y dos copias heliográficas 1:100, dobladas según normas IRAM, firmados por el Director Técnico y el Representante Legal.

2°.- Copia autenticada del Contrato Social de la Empresa.

3°.- Copia autenticada del Título de Propiedad o del Contrato de Locación de la estructura edilicia.

4°.- Fotocopia autenticada de Título del Director Técnico.

5°.- Copia autenticada de la Habilitación Municipal de la estructura edilicia.

6°.- Habilitación de los Organismos Provinciales de Salud (cuando corresponda).

7°.- Certificados de inscripción ante los Entes Impositivos Nacionales.

DEFINICIONES

A los fines de la presente Disposición se entiende por:

AREA LIMPIA: Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microbios. El área contará con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de la misma.

CALIBRACION: Conjunto de operaciones que establecen, con la mayor exactitud posible, y bajo condiciones debidamente especificadas, la correspondencia entre los valores indicados por un instrumento de medida y los correspondientes a un material de referencia.

CALIDAD: un determinado producto cumple con la inocuidad y seguridad adecuadas para el uso al que está destinado, de acuerdo con los parámetros establecidos.

CONTROL Y/O GARANTIA DE CALIDAD: Conjunto de medidas diseñadas para asegurar y verificar, en todo momento, que las MNPE preparadas cumplen con la calidad preestablecida.

CONTROL DE PROCESO: Controles realizados durante el mezclado con el objeto de monitorear y, si fuese necesario, ajustar el proceso con el objeto de asegurar que el producto cumpla con las especificaciones. Los controles ambientales o del equipo deben considerarse como parte del control del proceso.

DEVOLUCIONES: Devolución al elaborador de un producto por no cumplir con las especificaciones.

DISPOSITIVO MEDICO: instrumento, aparato, implemento, máquina, artefacto, implante, u otro artículo similar o relacionado, incluidos componentes, partes o accesorios de éstos, el que es utilizado para la preparación de las M.N.P.E.

ESCLUSA DE AIRE: un lugar cerrado, con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más ambientes que sean, por ejemplo, de diferentes grados de limpieza, y que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichos ambientes cuando se precisa ingresar a ellos. Una esclusa de aire está destinada a ser utilizada por personas o para cosas.

ANEXO II

BUENAS PRACTICAS DE PREPARACION Y CONTROL PARA MEZCLAS DE NUTRICION PARENTERAL EXTEMPORANEAS

Sumario

Definiciones

Capítulo 1: Generalidades

Capítulo 2: Personal

Capítulo 3: Instalaciones

Capítulo 4: Equipos

Capítulo 5: Saneamiento

Capítulo 6 : Documentación

Capítulo 7: Archivo de documentación

Capítulo 8: Preparación

Capítulo 9: Control y garantía de calidad

Capítulo 10: Estudios de estabilidad

Capítulo 11: Almacenamiento y distribución

Capítulo 12: Reclamos y desvíos de calidad

Capítulo 13: Retiros de Instituciones o domicilios

Capítulo 14: Rechazos

Capítulo 15: Devoluciones.

ESPECIFICACIONES: Descripción de requisitos que deben cumplir las MNPE o las materias primas (especialidades medicinales, medicamentos y/o componentes) o materiales médicos u otros elementos empleados durante su preparación.

FILTRO HEPA: Filtro para aire de alta eficiencia con la capacidad de retener 99.99% de las partículas mayores de 0,3 um de diámetro.

ORDEN DE PREPARACION: Un documento o conjunto de documentos que especifiquen las materias primas a emplear, con sus respectivas cantidades, secuencia de mezclado, que incluye identificación de equipos, las etapas y precauciones requeridas para preparar y envasar una MNPE y las instrucciones y controles que deberán

cumplirse durante el proceso y para la liberación del producto de acuerdo a procedimientos estandarizados. Deberá estar al alcance del operador, siendo cada etapa doblemente controlada e inicialada.

MATERIA PRIMA: Especialidades medicinales, medicamentos y/o componentes destinados para la preparación de las M.N.P.E.

MATERIAL DE ENVASE: Dispositivo Biomédico que contiene la M.N.P.E.

MATERIAL DE EMBALAJE: Cualquier material empleado para el empaque de las MNPE.

MEZCLA DE NUTRICION PARENTERAL EXTEMPORANEA: (M.N.P.E.): mezclas de administración endovenosa contenidas en un envase único compuestas por hidratos de carbono y aminoácidos, pudiendo asimismo contener grasas, vitaminas, electrolitos, oligoelementos o fármacos destinadas a un paciente individualizado.

M.N.P.E. TERMINADA: Producto que ha cumplido con todas las etapas de fabricación incluyendo su embalaje final.

MEZCLADO Y ENVASADO ASEPTICO: Para la presente Disposición, es el procedimiento de mezclado de especialidades medicinales, medicamentos fabricados en laboratorios elaboradores de especialidades medicinales habilitados, y su envasado en dispositivos médicos provenientes de empresas habilitadas en condiciones que eviten su contaminación microbiana.

PERIODO DE VALIDEZ: Período después del cual un producto no puede ser utilizado como tal.

PERSONA CALIFICADA: Es toda persona capacitada, con responsabilidad asignada para llevar a cabo una o más funciones.

PROCEDIMIENTO: Conjunto de operaciones que deben ser realizadas, precauciones que deben ser adoptadas o medidas que deben ser aplicadas directa o indirectamente en relación con la preparación de un producto.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO NORMALIZADO: Procedimiento escrito y autorizado, que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más general (por ejemplo: manejo, mantenimiento y limpieza de equipos; comprobación; limpieza de instalaciones y control ambiental; muestreo e inspección). Algunos procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica de una MNPE, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de una M.N.P.E.

PRODUCTO APROBADO: Producto que cumple con todos los requisitos y las especificaciones preestablecidas.

PRODUCTO RECHAZADO: Producto que no cumple con uno o más requisitos de las especificaciones.

REGISTROS: Documentos escritos que proveen la historia de cada producto y que acreditan la ejecución de procedimientos o acciones relacionadas con su preparación y destino.

ROTULOS: aplicados en áreas, sobre recipientes, contenedores, envoltorios o cualquier otro protector del envase primario y del embalaje secundario de ser necesario. Los rótulos deben tener dimensiones adecuadas, deben ser de fácil lectura y comprensión. Deben estar colocados tanto en el envase primario como en el secundario si el primario no es visible. Deberán contener identificación del producto y su condición.

VALIDACION: Acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.

CAPITULO I

Consideraciones Generales

1.1 El elaborador deberá preparar las MNPE de forma tal que pueda asegurar que las mezclas preparadas son adecuadas para el fin propuesto y garantizar que cumplan con los requisitos de calidad, seguridad y pureza preestablecidos.

1.2 El elaborador es el responsable de la calidad de la M.N.P.E. preparada. Deberá presentar evidencia documentada completa del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

CAPITULO 2

PERSONAL

El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de calidad adecuado, como también la apropiada preparación y control de las M.N.P.E. dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con suficiente personal calificado.

2.1 El elaborador debe contar con personal calificado para la preparación, envasado, distribución, control y/o garantía de calidad, en número adecuado y correctamente entrenados para las tareas y responsabilidades que se les ha asignado.

2.2 El elaborador debe contar con una organización definida, representada en forma de organigrama con una adecuada descripción de los cargos.

2.3 Deben tomarse medidas para que las personas que presenten enfermedades contagiosas y/o lesiones expuestas en la superficie corporal no intervengan en etapas de la producción que involucre contacto directo con el producto.

2.4 El personal que ingrese a las áreas limpias no deberá usar reloj, pulseras u otras joyas, ni tampoco cosméticos que puedan desprender partículas.

2.5 El personal que ingrese al área de preparación deberá usar cofia, que cubra totalmente el cabello y cuando corresponda la barba, guantes estériles que no estén

recubiertos con talco, vestimenta estéril que no permita que queden expuestas superficies del cuerpo y que no liberen partículas.

CAPITULO 3

INSTALACIONES

3.1 Las áreas deberán estar ubicadas, designadas, construidas y adaptadas de acuerdo a las operaciones que en ellas se realicen. Las superficies deberán ser de fácil limpieza y mantenimiento. Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación. El suministro de electricidad, las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación durante todas las etapas de preparación y/o almacenamiento deben ser tales que no influyan negativamente sobre las M.N.P.E preparadas. La distribución del equipamiento y de los materiales debe permitir un manejo seguro de las operaciones que se realicen. Cada área debe estar perfectamente individualizada.

3.2 Las instalaciones deben ser de construcción adecuada y de tamaño apropiado para las operaciones a que están destinadas. Su distribución debe asegurar una secuencia lógica de trabajo. El diseño de las áreas de preparación debe ser tal que permita visualizar todas las operaciones desde el exterior. Todas las superficies expuestas de las áreas de preparación deben ser lisas, impermeables y sin grietas para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos.

3.3 Las áreas de preparación deben ser físicamente aisladas y separadas entre sí y estar equipadas con sistemas de flujo de aire filtrado tipo HEPA diseñados completamente independientes de otros sectores y para estos fines estableciendo una cascada de diferencial de presiones desde las áreas más internas a las más externas a fin de reducir al mínimo la posibilidad de contaminación de la mezcla por partículas o microorganismos.

3.4 Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas de aire con un sistema de cierre interbloqueado con alarma visual y/o auditiva para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez. Deben estar separadas las diferentes etapas de cambio de ropa. Debe contar con un sistema de flujo de aire filtrado tipo HEPA.

3.5 La iluminación, temperatura, humedad, ventilación y extracción de aire, deben ser adecuadas a fin de no afectar directa o indirectamente, tanto a las M.N.P.E. como el funcionamiento correcto de los equipos.

3.6 Todas las instalaciones, deben estar diagramadas de modo de evitar lugares de difícil limpieza.

3.7 Para mantener condiciones higiénicas de trabajo, la planta deberá incluir instalaciones exclusivas adecuadas para el cambio de ropa y su lavado, así como para comer, beber o fumar.

AREAS ACCESORIAS

3.a AREA DE PLANIFICACION Y ARCHIVO DE DOCUMENTACION

Se deberá disponer de un área destinada a la recepción y archivo de las recetas médicas y documentación

(procedimientos operativos estándares, registros, etc.).

3.b. AREA DE RECEPCION:

El elaborador deberá contar con un sector destinado a la recepción de insumos para la preparación.

3.e DEPOSITO DE INSUMOS

Para especialidades medicinales y/o medicamentos, envases, bolsas, contenedores, etc. utilizados en la preparación y, acondicionamiento de las M.N.P.E. Deberá estar sectorizado y con temperatura y humedad adecuada a las características de los insumos almacenados.

3.d SECTOR DE PREPARACION

El sector de preparación debe contar con:

3.d.a Precámara destinada al cambio de vestimenta, de ropa limpia por estéril, del personal que va a ingresar al área de preparación por sistema tipo esclusa.

3.d.b. Area de apoyo: para el acondicionamiento y decontaminación del material que va a ingresar al área de preparación.

3.d.c Pasaje, que como mínimo, debe constar de dos puertas tipo esclusa con un espacio que permita la entrada de material previamente decontaminado al área de preparación.

3.d.d Area de Preparación: destinada a la preparación y de las M.N.P.E. Deberá ser un área Clase 10.000 (grado C) con un número de cambios de aire que debe ser generalmente mayor a 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficiencia (HEPA) y contar con un gabinete de trabajo, de tamaño adecuado a las operaciones que se realicen, Clase 100 (grados A y B) con flujo de aire laminar filtrado a través de filtro HEPA. Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,30 m/s para la corriente vertical y de aproximadamente 0,45 m/s para la corriente horizontal. Las superficies del área deberán ser lisas, de fácil limpieza y no atacables por agentes desinfectantes.

3.d.e. Pasaje que debe constar; como mínimo, de dos puertas tipo esclusa para la salida de la M.N.P.E. preparada.

3.e DEPOSITO DE M.N.P.E. preparada

Para el almacenamiento de las M.N.P.E. el elaborador deberá contar con una heladera o cámara fría de capacidad apropiada. Debe estar limpia, y mantenida a temperaturas compatibles con las M.N.P.E. almacenadas.

3.f AREA DE EXPEDICION

Sector destinado al acondicionamiento y la expedición de las M.N.P.E preparadas.

3.g LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

El Laboratorio de control de calidad debe estar separado de las áreas de preparación. Debe estar diseñado y la ubicación de los equipos debe ser tal que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos.

La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.

Para llevar a cabo las operaciones de producción y de control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del rango y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un cronograma preestablecido.

CAPITULO 4

EQUIPOS

4.1 Los equipos utilizados deberán estar diseñados, contruidos, ubicados y mantenidos de manera apropiada al uso al que están destinados. Deberán ser de fácil limpieza para minimizar el riesgo de contaminación del producto y/o recipientes durante la preparación.

4.2 Los equipos de producción y los de control deben ser limpiados, esterilizados, empleados y mantenidos de acuerdo a instrucciones escritas específicas. Todos los equipos deben ser sometidos a un programa de mantenimiento y calibración. Esta información debe ser archivada.

4.3. Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro de aire. En aquellas áreas donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión calibrado con frecuencia y las diferencias deben registrarse regularmente.

CAPITULO 5

SANEAMIENTO

5.1 Debe disponerse de programas escritos de limpieza validados para áreas, equipos, prácticas y vestimenta del personal. Debe usarse desinfectantes autorizados por la Autoridad Sanitaria.

5.2 Deben utilizarse vestimentas y otros elementos protectores acordes con los procesos que se llevan a cabo.

5.3 En las áreas de fabricación, no se debe permitir comer, fumar ni realizar actividades o portar elementos que pongan en peligro la higiene. Durante las operaciones, las áreas

limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el recuento microbiano del aire y de las superficies. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas.

CAPITULO 6

DOCUMENTACION

6.1. Debe ser detallada con el fin de conocer la historia de una determinada M.N.P.E.

Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas designadas como responsables. Ningún documento debe modificarse sin autorización. Deben redactarse en forma ordenada conteniendo título, naturaleza y propósito. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados.

6.2. Las especificaciones, indicaciones médicas, órdenes de preparación, procedimientos y registros deben estar disponibles y firmados por los responsables que correspondan, cualquier acción debe estar debidamente documentada y justificada.

6.3. Los rótulos colocados en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claros e inequívocos y preparados de conformidad con el formato establecido por la empresa. Además del contenido es conveniente que en los rótulos se usen colores además de palabras para indicar la condición en que se encuentran.

6.4. Deben establecerse especificaciones para las M.N.P.E. que deben estar adecuadamente autorizadas y fechadas. Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de control de calidad.

6.5. Deben establecerse procedimientos operativos normalizados para todas las operaciones que se realizan en la preparación y distribución.

6.6. Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables y en ellos deben registrarse, las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fecha e identidad de las personas que llevan a cabo esas operaciones.

6.7. Deben registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos y las áreas en que han sido procesadas las M.N.P.E.

6.A Preparación:

6.A.1. Se deberá registrar fecha y hora de preparación de las indicaciones médicas, y se deberá emitir por cada una de ellas una orden de preparación donde figure: fecha y hora de preparación, especialidades medicinales y/o medicamentos utilizados con sus correspondientes números de lote y fechas de vencimiento y cantidades empleadas. Deberán detallarse también otros dispositivos o elementos utilizados durante la preparación.

Deberán documentarse los Programas de Aseguramiento de Calidad para la preparación, conservación y distribución con el fin de asegurar la seguridad e inocuidad de todas las M.N.P.E. preparadas.

6.A.2 Debe disponerse de instrucciones escritas para cada etapa del mezclado y envasado, control de calidad, almacenamiento y distribución actualizarlas cuando sea necesario.

6.A.3 Deberá registrarse las indicaciones médicas, materias primas y de los materiales utilizados en calidad y cantidad, así como órdenes de preparación y los procedimientos detallados del mezclado aséptico.

Deberá elaborarse un programa de garantía de calidad.

6.B Documentación para las M.N.P.E.

6.B.1 Para cada MNPE debe prepararse una orden de preparación. La misma debe contener la transcripción de la indicación médica y los siguientes detalles de la fabricación:

a) fecha y hora de preparación.

b) detalle de las materias primas utilizadas incluyendo dispositivos médicos u otros elementos utilizados en el mezclado, identificados con nombre, N° de registro asignado, número de lote del proveedor, nombre del proveedor y/o del laboratorio elaborador y fecha de vencimiento.

c) registro de los controles efectuados.

d) inicialización de los operarios y firma del supervisor responsable de las operaciones de preparación.

e) todos los registros analíticos relativos a la MNPE preparada y a las materias primas utilizadas o una referencia para acceder a los mismos.

f) la decisión para la aprobación o rechazo de la MNPE, con la fecha y la firma de la persona responsable de dicha decisión y del supervisor.

g) los registros de preparación y control deben ser revisados y cualquier divergencia o falla debe ser cuidadosamente investigada. Debe realizarse un informe escrito sobre el resultado de la investigación y deben incluirse, en el mismo, las conclusiones y medidas correctivas tomadas.

CAPITULO 7

ARCHIVO DE DOCUMENTACION

7.1 Los registros deben llevarse de manera tal que permitan conocer todas las actividades, concernientes a la producción, control, distribución y garantía de calidad de las M.N.P.E. preparadas.

CAPITULO 8

PREPARACION

Las operaciones de preparación deben seguir procesos claramente definidos de acuerdo con las "Buenas Prácticas de Fabricación" descritas en el presente ANEXO.

Deberá controlarse en base a procedimientos escritos la correcta preparación de las M.N.P.E. asegurando que todos los pasos sean doblemente controlados e inicialados.

Deberán estar disponibles los protocolos de análisis de los lotes de las especialidades medicinales y/o medicamentos y otros dispositivos médicos utilizados en la preparación de las M.N.P.E.

8.a. PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION Y ENVASADO

8.a.1. El proceso debe ser llevado a cabo de acuerdo con la orden de preparación. Estos procesos deben estar validados.

8.a.2. Deben definirse y controlarse los puntos críticos de control para asegurar la calidad de las M.N.P.E. preparadas.

8.a.3. El proceso debe ser ejecutado y supervisado por personal calificado.

8.a.4. Durante el proceso, los recipientes y equipos empleados deben estar identificados con la M.N.P.E. preparada.

8.a.5 Todos los procedimientos de recepción, y la transcripción de indicaciones médicas (controlando la no existencia de algún tipo de incompatibilidad física, química o inestabilidad de ingredientes activos) a la orden de preparación, como así también la identificación, mezclado, acondicionamiento y distribución, deben ser ejecutados de acuerdo a procedimientos escritos debidamente registrados.

8.a.6. Deben efectuarse los balances de los materiales y verificarse los rendimientos obtenidos. Cualquier discrepancia con los límites preestablecidos debe informarse, investigarse y registrarse.

8.a.7 El acceso a las áreas de fabricación debe restringirse a las personas autorizadas.

8.a.8. Las instalaciones y/o equipos destinados a la preparación de M.N.P.E. no podrán ser usados en la fabricación de otros productos que puedan poner en riesgo la calidad, estabilidad o pureza de las mismas.

8.a.9. Durante todas las etapas del proceso deben adoptarse precauciones para reducir al mínimo la contaminación.

8.a.10. El empleo de medios de cultivo nutritivos no selectivos para simular el proceso de preparación constituye una comprobación general del proceso. Deben simular lo más fielmente posible las operaciones reales, teniendo en cuenta la complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando y la duración de las

operaciones. Toda contaminación debe ser investigada. Los llenados con medios de cultivos estériles deben repetirse a intervalos regulares y siempre que tenga que efectuarse una validación como resultado de alguna alteración significativa en la preparación, instalaciones, equipos u operaciones del proceso.

8.B. MATERIAS PRIMAS Y OTROS INSUMOS

8.b.1. Las materias primas (especialidades medicinales o medicamentos registrados ante la Autoridad Sanitaria) deben ser recibidas, registradas y examinadas para verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas, rotuladas como en cuarentena, aprobadas o rechazadas y liberadas para su uso, de acuerdo con instrucciones escritas.

8.b.2. El certificado de análisis de las especialidades medicinales y/o medicamentos y dispositivos médicos, adquiridos a proveedores habilitados, deberán estar disponibles. Se deberá controlar que los mismos se utilicen dentro de su período de validez.

8.b.3. Deberá documentarse procedencia de las materias primas utilizadas para su elaboración.

8.c. M.N.P.E. TERMINADAS

8.c.1. Cada M.N.P.E. terminada debe cumplir las especificaciones establecidas de acuerdo a la orden de Preparación.

8.c.2. Después de su preparación y liberación, el producto debe ser conservado en las condiciones establecidas (heladera o cámara fría) hasta su distribución.

8.c.3. Su distribución deberá realizarse de acuerdo a especificaciones preestablecidas.

8.d. ENVASES Y ROTULOS.

8.d.1. Los envases primarios utilizados para las M.N.P.E. deben ser atóxicos, apirogénicos y compatibles con las soluciones o emulsiones que contienen, deben prevenir potenciales contaminaciones según especificaciones escritas.

8.d.2. Los rótulos deben ser aplicados correctamente según procedimientos escritos. Deben almacenarse en sectores físicamente aislados impidiendo el acceso a los mismos de personas no autorizadas.

8.d.3. Los rótulos deben contener la siguiente información:

- a) Identificación del producto
- b) Número de registro asignado a la M.N.P.E.
- c) Nombre del paciente al que está destinada
- d) Nombre del médico solicitante
- e) Fecha y hora de elaboración

- f) Composición cuali-cuantitativa
- g) Período de vida útil.
- h) Advertencias si se requieren
- i) Condiciones de conservación
- j) Nombre y dirección del elaborador.
- k) Número de Disposición habilitante del establecimiento elaborador por Autoridad Sanitaria.
- l) Nombre y N° de matrícula del Farmacéutico Director Técnico
- ll) Volumen total

CAPITULO 9

CONTROL Y GARANTIA DE CALIDAD

9.1. CONTROL DE CALIDAD

ESPECIFICACIONES PARA LA M.N.P.E. PREPARADA

Las M.N.P.E. deberán controlarse, según procedimientos escritos, asegurando que todos los pasos sean doblemente controlados e inicialados de manera que sólo aquellas unidades sin defectos y que cumplan con las especificaciones de calidad sean liberadas.

Observación: no se considera como muestras para análisis aquellas tomadas durante el período de administración al paciente o que no tenga intacto su envase primario.

Deberá validarse el proceso de mezclado y envasado aséptico y revalidarse en forma periódica.

9.1.a. DE LA INSPECCION FISICA

Todas las MNPE terminadas deberán inspeccionarse individualmente de acuerdo a procedimientos escritos para:

1. Evidenciar presencia de partículas visibles, precipitados o materiales extraños en caso de tratarse de soluciones. Para emulsiones, se deberá evidenciar presencia de floculación o separación de fases.

2. Controlar la integridad del cierre y del envase u otro defecto visible, inmediatamente después de preparadas y como condición previa antes de ser distribuidas con el fin de asegurar que aquellas unidades que presenten tales defectos sean detectadas y no sean distribuidas.

3. Realizar un control de pesada de la M.N.P.E. terminada.

9.1.b. CONTROL DE LA CONTAMINACION MICROBIANA

Debido a que las MNPE deben ser liberadas inmediatamente después de su preparación, la calidad microbiológica del producto deberá ser asegurada por la realización de controles microbiológicos ambientales y de superficies, del personal, de muestras representativas similares de producto terminado, etc. En caso de obtener un resultado desfavorable en alguno de los controles de aseguramiento de la calidad microbiana, se deberá investigar, identificar y corregir el problema en forma inmediata. Estas acciones deben estar documentadas.

9.1.c. ENSAYO DE PIRETOGENOS.

Se deberán emplear especialidades medicinales estériles libres de pirogéneos para la preparación de las M.N.P.E. y evitar su contaminación durante la preparación y envasado.

9.1.d. CONTROLES FISICOQUIMICOS

Se deberá controlar las pesadas y medidas volumétricas y la adición de componentes con instrumentos o sistemas calibrados según procedimientos escritos, que aseguren que todos los pasos sean doblemente controlados e inicialados. Deberán realizarse todos aquellos controles que aseguren la inocuidad y seguridad de las M.N.P.E. preparadas.

9.1.e. CONSERVACION Y FECHA DE VENCIMIENTO

Cada unidad de MNPE deberá estar rotulada con las condiciones de conservación y período de vida útil.

El laboratorio elaborador deberá garantizar de acuerdo a un programa escrito y/o bibliografía científicamente reconocida, la estabilidad física, química y microbiológica del producto hasta su fecha de vencimiento.

9.1.f MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

Las M.N.P.E. deberán estar contenidas en recipientes estériles, atóxicos, apirogénicos y fisicoquímicamente compatibles con su contenido autorizados por Autoridad Sanitaria competente.

Deberán garantizar que las M.N.P.E. conserven su apirogenicidad, esterilidad y estabilidad fisicoquímica durante su conservación y transporte.

9.2. GARANTIA DE CALIDAD

Garantía de calidad es un concepto que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad de la M.N.P.E. preparada. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que las M.N.P.E. sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinadas.

El elaborador, deberá contar con un programa de garantía de calidad escrito. Deberá realizar autoinspecciones periódicas para la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, esta información deberá estar documentada y archivada.

El elaborador deberá llevar un registro de quejas recibidas referentes a desvíos de la calidad de las M.N.P.E. como así también de las decisiones tomadas.

El sistema de garantía de calidad apropiado para la preparación y envasado de las M.N.P.E. debe asegurar:

9.2.a. Que las M.N.P.E. estén elaboradas de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

9.2.b. Que las operaciones de preparación y control estén claramente definidas especificadas por escrito.

9.2.c. Que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de tareas.

9.2.d. Que se tomen las medidas necesarias para la preparación, provisión y uso de las materias primas y dispositivos médicos.

9.2.e. Que la M.N.P.E. sea procesada y controlada correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.

9.2.f. Que la M.N.P.E. no sea dispensada antes de que el Director Técnico haya certificado que su preparación y control concuerden con los requisitos establecidos.

9.2.g. Que se establezca un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de la calidad mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de calidad.

9.2.h. Autoinspección

La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento de las BPFC por parte del fabricante, en todos los aspectos de la preparación y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de forma tal que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPFC y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo también realizarse en ocasiones especiales. El grupo encargado de la autoinspección debe estar integrado por personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPFC en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse y debe establecerse un programa efectivo de seguimiento.

9.2.i. Auditoría de la Calidad

Consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad con el propósito específico de mejorarlo. Por lo general la auditoría de la calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la compañía o bien a un equipo designado específicamente con este fin.

Dicha auditoría puede extenderse también a proveedores.

9.2.j Auditoría de proveedores.

El departamento de control de calidad y/o garantía de calidad por sí solo o conjuntamente con otros tendrán la responsabilidad de la aprobación de proveedores a quienes se pueda confiar responsabilidad de proveer materias primas y dispositivos médicos. Antes de que un proveedor sea aprobado debe ser evaluado. En esta evaluación se deben tener en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Para la aprobación del proveedor, si es necesario se puede requerir la realización de una auditoría.

CAPITULO 10

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Deberá establecerse un programa escrito que contenga una descripción completa de la M.N.P.E. objeto de estudio, los parámetros y métodos de prueba completos y evidencia documentada de que esas pruebas son indicadoras de la estabilidad de la M.N.P.E. y/o bibliografía científica reconocida. El Director Técnico es el responsable de garantizar la estabilidad, la inocuidad, la esterilidad y la apirogenicidad del producto durante toda su vida útil.

CAPITULO 11

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

11.1 Las MNPE deben ser almacenadas en las condiciones establecidas por el establecimiento elaborador.

11.2 Las condiciones de almacenamiento deben ser compatibles con las requeridas por el producto y coincidir con las indicadas en el rótulo del mismo.

11.3 Deben mantenerse registros sobre la distribución de cada producto para facilitar, si fuera necesario, el retiro del mismo de la institución o domicilio.

Los mismos deben contener:

- Nombre del paciente, nombre del médico o persona que la solicitó, nombre y dirección de la Institución destinataria.

- Número de preparación y fecha de preparación.

CAPITULO 12

RECLAMOS Y DESVIOS DE CALIDAD

12.1 El establecimiento elaborador deberá tener instrucciones escritas para tratar los reclamos y desvíos relativos a la calidad de las MNPE.

12.2 Los reclamos deben ser investigados en forma inmediata y todas las acciones tomadas deben quedar registradas.

12.3 Todos las MNPE que puedan haber sido afectadas deben ser investigadas y todas las acciones tomadas deben quedar registradas.

12.4 Todo reclamo referente a desvío de calidad del producto deberá ser investigado y registrado. El responsable de Control y/o Garantía de Calidad, debe investigar el problema y registrarlo de acuerdo a:

- Número de preparación asignado a la MNPE
- Nombre de la persona o institución reclamante
- Motivo del reclamo
- Respuesta al reclamo

12.5 Todas las decisiones y medidas tomadas como consecuencia de un reclamo, deben ser registradas, firmadas, fechadas y anexadas a la orden de preparación de la M.N.P.E. correspondiente.

CAPITULO 13

RETIROS DE INSTITUCIONES O DOMICILIOS

13.1. Se debe disponer de un sistema capaz de retirar de instituciones o domicilios las M.N.P.E. que tengan algún defecto o exista sospecha de ello según procedimientos escritos.

13.2. Debe designarse una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de las M.N.P.E., que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos de ventas y comercialización.

13.3. Se debe determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez.

13.4. Para que el retiro de la M.N.P.E. sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los destinatarios.

13.5. Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo.

13.6. Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.

13.7. Deben darse instrucciones en el sentido de que las M.N.P.E. sujetas a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.

CAPITULO 14

M.N.P.E.Y MATERIALES RECHAZADOS

14.1. El establecimiento elaborador debe tener instrucciones escritas con respecto al destino final de los productos rechazados.

14.2. Los materiales y M.N.P.E. rechazados deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o cuando sea apropiado eliminados. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

CAPITULO 15

DEVOLUCIONES

15.1 Las MNPE devueltas por instituciones o personas, por cualquier motivo, deben ser reanalizadas para establecer la causa del rechazo.

15.2 Cualquier decisión adoptada debe aprobarse y registrarse. La documentación correspondiente debe ser anexada a la orden de preparación de la M.N.P.E. correspondiente.

ANEXO III

A.N.M.A.T.

Por presunta infracción a la ley N° 16.463 y sus Decretos reglamentarios.

CLAUSURADO