



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-31590746-APN-DFYGR#ANMAT

Visto el Expediente Electrónico EX-2021-31590746-APN-DFYGR#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que se inician las actuaciones referidas en el visto, con el informe de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR) del INAME por medio del cual informó acerca de la inspección llevada a cabo en la sede de la firma GP PHARM SOCIEDAD ANÓNIMA (S.A.) CUIT 30-70969422-3, con domicilio sito en las calles Panamá N° 2121 y México N° 2118, Localidad de Martínez, Partido de San Isidro, provincia de Buenos Aires, bajo la dirección técnica del farmacéutico Carlos Donolo, MN N° 8738 DNI N° 7.605.055.

Que el citado procedimiento tuvo por objeto verificar el cumplimiento de las “Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos (BPF)”, Disposición ANMAT 3602/18 y Disposición ANMAT N° 7298/19 “Directrices para el análisis de riesgo y clasificación de deficiencias de Buenas Prácticas de Fabricación”, labrándose el acta OI N° 2021/47-INAME-4, documento que se encuentra agregado por ACTA-2021-44643651-APN-DFYGR#ANMAT a este expediente electrónico.

Que la firma aludida, se encuentra habilitada ante esta Administración Nacional como “Laboratorio Elaborador, Importador y Exportador de Especialidades Medicinales en las formas farmacéuticas de: inyectables líquidos exclusivamente por llenado aséptico e inyectables liofilizados, en todos los casos con principios activos citostáticos; cápsulas, comprimidos, comprimidos recubiertos y líquidos no estériles, en todos los casos sin principios activos betalactámicos, ni citostáticos ni hormonales (Nueva estructura), con planta sita en las calles Panamá N° 2121 y México N° 2118, Localidad de Martínez, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires” por Disposiciones N° 10410/16 y 5244/17, Legajo N° 7045.

Que en el marco de la inspección OI N° 2021/47-INAME-4 los fiscalizadores observaron incumplimientos a las

Buenas Prácticas precitadas, los que se procede a exponer a continuación.

Que en relación con el Sistema de Calidad Farmacéutico, la firma no disponía de un número de personal adecuadamente cualificado y formado para dichas actividades, el puesto de Aseguramiento de la Calidad no era ocupado por personal de tiempo completo y la revisión periódica del funcionamiento del Sistema de Calidad Farmacéutico para identificar oportunidades de mejora continua no se encontraba fortalecida. (ver Ítems 1.5, 1.6, 1.8 (iii) a., 2.1, 2.5 Parte A).

Que en relación con la Calificación de Equipos de CC y Producción realizó las siguientes observaciones: a)- Liofilizadores: dos Liofilizadores Marca Telstar, TAG E-0263-000 y E-0264-000, establecía frecuencia anual para PQ, pero la última exhibida era de fecha 04/2018. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 4.2 Anexo 5).

Que también, realizó en relación a este punto la siguiente observación: b)- Llenadora y Precintadora de viales; Marca Rota E0492-000; el documento exhibido como PV-IV Calificación (PQ) Llenadora y precintadora de viales E0492-000 (Código del Protocolo PV 160 y Código del Informe IV 249, de fecha junio de 2018 y marzo 2019 respectivamente) tenía un Anexo titulado como Recalificación de Operación y otro como Recalificación de Performance con 3 lotes de Media fill elaborados en sep-2018, 3 lotes en nov-2018 y otros 3 lotes en mar2019. En los gráficos de control de proceso (dosificado) se observaba un dato para cada lote y valores de Cp y Cpk por encima de 7; en las planillas se mencionaba Validación de Proceso - Media Fill – Forma farmacéutica: comprimidos; el documento resultaba ambiguo, ya que no quedaba claro si era recalificación de operación o de performance; no incluían ensayos para confirmar que el proceso de taponado y precintado estaba bajo control; no se basaba en un análisis de riesgo ni se consideraban resultados de la calibración, verificación y mantenimiento; no se relacionaba con los documentos de la IQ y la OQ ni con los procedimientos asociados (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítems 1.7, 2.1, 2.3, 2.4, 3.13, 3.14 (i), 4.1, Anexo 5).

Que respecto al Mantenimiento preventivo de equipos y calibración de instrumentos observó que: a)-Las balanzas críticas analíticas de Central de Pesadas y de Control de Calidad deben calibrarse cada seis meses. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 5.1 – Anexo 5); b)- Los certificados exhibidos poseían membrete de ambas empresas, no resultando clara la documentación exhibida. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018, Ítem 4.3 – Parte A).

Que en relación con la Validación de procesos efectuó las siguientes observaciones: a) Se consideró insuficientes la cantidad de procesos validados dada la criticidad de los productos elaborados por GP Pharm y más aún considerando que elaboraban para terceros. (Disposición ANMAT N° 3602/2018, Ítem 6.1, y 6.13 – Anexo 6).

Que respecto a este punto, también observó lo siguiente: b) el Protocolo tenía fecha de vigencia enero 2020 y los datos son tomados de lotes elaborados en 2019; asimismo, no realizaba análisis de riesgo para determinar el alcance de la validación y la optimización de recursos necesarios; se basaba en un análisis de riesgo general para procesos en el área estéril de PPCI. - No coincidía el protocolo planteado respecto del informe presentado, es decir, se observaba un informe con recolección de datos, no validación de datos.

Que indicó, a modo de ejemplo, que no había evidencia de la calificación/calibración de los equipos; no había datos de las materias primas más allá de un acopio de corte-pegue de los certificados de análisis; no había datos en el informe que permitan establecer el conocimiento sobre el proceso obtenido a partir de los estudios de desarrollo o de otras fuentes; no había datos del personal involucrado en la elaboración, el cual debe ser cualificado según las BPF; no había datos de los proveedores de materias primas, ni de sus calificaciones, entre

otras observaciones.

Que de lo antedicho la referida Dirección concluyó que los procesos no se encontraban validados, e indicó que debía adecuarse la validación de los procesos a lo normado en la Disposición ANMAT N°3602/18, ítem 6 – Anexo 5.

Que respecto a la validación de llenado aséptico (Media fill): a)-Al momento de la recorrida los cuartos de incubación no se encontraban en buenas condiciones de higiene y mantenimiento, observándose cables expuestos, vestimenta descartable en el piso y el almacenamiento de la materia prima aceite de castor (3 cuñetes) con rótulo de “aprobado”, manifestando la responsable de Garantía de Calidad que se colocó allí dado que requería condiciones de temperatura mayor a 30°C. (ver Disposición ANMAT N° 3602/18 Ítem 3.19).

Que además, el personal actuante realizó la siguiente observación en relación a este punto: b) Protocolo en informe de Validación inicial: Media Fill Lotes: MF0132, MF0133 y MF0134, fecha 11/06/2020; se observó en los tres lotes, una disminución significativa de unidades inspeccionadas a los 14 días respecto de los 7 días; e indicó que debía estar completamente documentada la conciliación de unidades procesadas (ver Disposición ANMAT N° 3602/18 Ítem 141 del Anexo 1).

Que en lo que respecta a este punto también efectuó la siguiente observación: c) El Protocolo en informe de Validación on going: Media Fill Lote: MF0135; entendió que no quedaba como conclusión quienes eran los operarios cualificados durante el PSP para trabajar en las áreas asépticas; se registraba el uso de Nitrógeno en las planillas del informe; e indicó que si en los procesos de rutina se utiliza un gas inerte, en la PSP se debe sustituir por aire filtrado estéril igual que para romper el vacío; y señaló que no se adjuntaban los Anexos con los Batch Records y datos crudos por lo que no se podía verificar si se registraban muestreos, ensayos intervenciones, etc. (ver Disposición ANMAT N° 3602/18 Ítem 140, 126 130, 131, 132 y 141 del Anexo 1).

Que en relación al personal, señaló las siguientes observaciones con relación a la Capacitación: a)-. La cantidad o el entrenamiento del personal de Producción, Control de Calidad o Garantía de Calidad eran insuficientes, incrementando el riesgo de desvíos de la BPF. b)No definía cómo era la calificación para el ingreso del personal de las áreas de llenado aséptico, no establecía que el personal que ingresaba a la zona de Grado A/B debía pasar exitoso el media fill; e indicó que el personal que trabajara en zonas de riesgo de contaminación debía recibir formación específica y que se debía incluir la evaluación de la eficacia práctica y que se debía actualizar el procedimiento según la Disposición ANMAT 3602/18, Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 4.2; Parte A, 2.11, 2.12, 2.14 Parte A; ítem 123 – Anexo 1.

Que en relación a los Locales y Equipos el personal actuante efectuó la siguiente observación, respecto a las condiciones ambientales: En informes de la recalificación de los mapeos térmicos de los depósitos se desprendió que el número de sensores utilizados para la determinación resultaban escasos y recomendó nuevamente seguir los lineamientos del documento Temperature mapping of storage areas, Technical supplement to WHO Technical Report (Anexo 9) para la realización de los protocolos e informes de mapeos térmicos. (ver Disposición ANMAT N°3602/2018 Ítem 3.19– Parte A. e ítem 9.3.14. a) y b) del Anexo 9).

Que respecto al Almacenamiento y Distribución de Materiales: Depósitos observó que la temperatura se monitoreaba por medio de data loggers, los que se ubicaban en lugares escogidos al azar y no según datos arrojados de los estudios de perfil térmico; no poseía planillas manuales para registro diario de temperatura, por tanto, no había especificaciones ni rango de temperaturas indicando límite de alerta ni acción. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 3.19– Parte A).

Que respecto a los Servicios de Soporte, realizó las siguientes observaciones con relación al Sistema e Instalaciones de Agua Validación del Sistema de Agua: a)-En el informe no se incluían los criterios de aceptación correspondientes a ensayo de endotoxinas para WFI ni para los de vapor puro. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 2.9 del ANEXO 5); b)- Se solicitó y exhibió Informe de verificación de PQ de fecha 09/12/2020; si bien dicho informe incluía revisión de resultados de los ensayos efectuados por Control de Calidad de parámetros físicos, químicos y microbiológicos del WPU, no se contemplaba una revisión exhaustiva del sistema que abarcara todas las consideraciones requeridas como por ej. Revisión de la documentación, cambios y desvíos, bitácoras de registros, etc. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 7.5.1e) del ANEXO 7).

Que asimismo, la referida Dirección realizó las siguientes observaciones en relación al Sistema e Instalaciones de tratamiento de aire: a)-El sistema HVAC no contaba con alarmas (sonora o visual) para caudal, diferencial de presión de los filtros, paradas automáticas, etc. para revelar fallas que pudieran dañar de los componentes de la UMAs, ni para el monitoreo de diferenciales de presión en áreas, que permitieran detectar cualquier desviación en el caudal de aire, ya sea inyectado, de retorno o de extracción localizada de polvos. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018, Ítems 5.1.4., 5.1.6. del ANEXO 9); b)- Áreas de Inyectables citostáticos - el área de capping (S12) y la esclusa de materiales (S38) también son clasificadas como grado B. Aquí se realiza el precintado de viales liofilizados bajo Flujo laminar grado A entorno B. La esclusa de personal (S28) cumple grado C. La última estación debe, en condición de reposo, cumplir con el mismo grado del área a la que se ingrese. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018, Ítem 8-Anexo 1).

Que dicha Dirección observó respecto a la producción en relación al punto Liberación de las áreas: POE-INY-005-01 “Liberación de áreas PPCCI”, que no incluía verificación del diferencial de presión del área y zonas adyacentes. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 5.50 Parte A Ítems 53 y 55 del Anexo 1).

Que respecto a los Reproceso de productos: observó que no evaluaba la necesidad de realizar estudios de estabilidad acelerada; no se indicaba en qué etapas de elaboración podía permitirse el reproceso de productos inyectables; no se definía cómo se codificaba un producto que era reprocesado. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 5.70, 5.71, 5.72 – Parte A).

Que asimismo, en relación al punto Limpieza de los equipos del área de elaboración de inyectables líquidos, el personal actuante efectuó las siguientes observaciones: a)- *IT-INY-014-03 “Operación y limpieza de la máquina llenadora y selladora de viales ROTA FLR 50 GB”. No aclara calidad de agua WFI. Describe que el procedimiento se realiza finalizado el proceso de llenado, pero no establece tiempo exacto ni dice “inmediatamente después”. No indica como rotular.* b)- *IT-INY-029-01 “Limpieza de las bombas llenadora ROTA”. Se utiliza WFI y en caso de soluciones no acuosa etanol 96%. Describe que el procedimiento se realiza finalizado el proceso de llenado, pero no establece tiempo exacto ni dice “inmediatamente después”. No indica como rotular.* c)- *IT-INY-071-01 “Desinfección de bandejas del liofilizador para su utilización en el área aséptica de PPCI”. Menciona que si el producto que se va a cargar es con el mismo activo que el anterior se pueden utilizar sin lavar. No establece cuantas veces puede realizarse esa operatoria. No indica como rotular.* Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítems 1.8 iii d), iv, 3.36, 5.12 y 5.13 Parte A- Ítems 72 y 73 del Anexo 1 - Ítems 11.8 y 11.9 del Anexo 5 –Ítem 4.3 del Anexo 7.

Que respecto al comportamiento en áreas estériles: Durante la recorrida llevada adelante por el personal actuante, se observó que un operario se encontraba ubicado en Grado A y asistía a otro ubicado en área Grado B para sostener una bandeja, pasando un brazo a través de la cortina de PVC sin mediar sanitización o cambio de guantes; se advirtió que se debe reforzar la capacitación del personal. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítems 3 y 37.2 del Anexo 1).

Que asimismo, se realizó la siguiente observación con relación al Sistema filtrante: a)-IT-INY-059-01 “Ensayo de Integridad para membranas y cápsulas filtrantes”; es necesario comprobar la integridad del filtro esterilizante antes de su utilización; los filtros esterilizantes de líquidos deben ser descartados después del proceso de un lote; el mismo filtro esterilizante no debe ser usado durante más de una jornada de trabajo, a menos que dicho uso haya sido validado. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítems 113 y 116 del Anexo 1); b)- IT-INY-109-00 “Uso y operación del equipo Sartocheck junior”. La integridad de los demás filtros como por ejemplo gas y venteo debe confirmarse a intervalos apropiados. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 114 del Anexo 1).

Que además, efectuó la siguiente observación con relación al Control de Calidad: POE.CC-014-03 “Sistema de Estándares de referencia utilizados en Control de Calidad. Generación, almacenamiento, uso, vencimiento y registro”; se solicitó y exhibió certificado de ingreso de estándar primario EP, Oxaliplatino ID: 69 y BVS de EP, Batch N°5, código de catálogo Y0000271, valido al momento impresión 9/03/2020; a continuación, posee en manuscrito 26-01- 2021, se utilizó con fecha 03/2021; no se adjuntó reimpresión de certificado vigente; asimismo, se adjuntó certificado de estándar secundario Oxaliplatino N°Análisis MP2298, fecha de análisis 26/06/19, contrastado con el estándar primario antes detallado; se observó que la metodología y especificación coincide con la Técnica de análisis TEC-MP-126 -05, faltó incluir referencia a monografía de farmacopea.

Que indicó, que con la documentación aportada, no se pudo acreditar que se hayan realizado las cantidades mínimas de determinaciones requeridas para cada tipo de ensayo. (ver Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 4.14 a) Parte A Ítem 2.5 Anexo 4).

Que la Dirección actuante sugirió la inhibición de las instalaciones dedicadas a la elaboración de inyectables líquidos exclusivamente por llenado aséptico e inyectables liofilizados, en ambos casos con principios activos citostáticos del rubro de especialidades medicinales, hasta tanto se regularice su situación e iniciar el pertinente sumario sanitario a la firma GP PHARM S.A. y a su Director Técnico Farm. Carlos Donolo, MN N° 8738 DNI N° 7.650.055 por los incumplimientos a la normativa sanitaria que fueron señalados.

Que en el orden 52, la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo indicó que habiendo sido cursada la inspección de verificación de Buenas Prácticas de Fabricación según OI N°:2021/1059-INAME-249 entre los días 18, 19, 23 al 26 de noviembre de 2021, posterior a la actuación de la elevación del informe que antecede, sobre la base de las áreas inspeccionadas, el personal entrevistado y los documentos revisados, incluyendo las deficiencias observadas y acciones correctivas propuestas, considera que la empresa GP PHARM S.A. se encuentra operando a un nivel aceptable de cumplimiento con las BPF con medidas correctivas programadas, razón por la cual, el aludido Departamento consideró que no es necesaria a la fecha la inhibición anteriormente sugerida.

Que en razón de ello, aconsejó instruir sumario sanitario por presunta infracción al artículo 2° de la Ley N° 16.463 y a la Disposición ANMAT N.º 3602/2018 Ítems 1.5, 1.6, 1.8 (iii) a., 2.1, 2.5 Parte A; Ítem 4.2 Anexo 5; 1.7, 2.1, 2.3, 2.4, 3.13, 3.14 (i), 4.1, Anexo 5; Ítem 5.1 Anexo 5; Ítem 4.3 Parte A; Ítem 6.1, y 6.13 – Anexo 6; Ítem 6 – Anexo 5; Ítem 3.19; Ítem 141 del Anexo 1; Ítem 140, 126 130, 131, 132 y 141 del Anexo 1; Ítem 4.2; Parte A, 2.11, 2.12, 2.14 Parte A; ítem 123 – Anexo 1; Ítem 3.19– Parte A. e ítem 9.3.14. a) y b) del Anexo 9; Ítem 3.19– Parte A; Ítem 2.9 del ANEXO 5; Ítem 7.5.1e) del ANEXO 7; Ítems 5.1.4., 5.1.6. del ANEXO 9; Ítem 8-Anexo 1; Ítem 5.50 Parte A Ítems 53 y 55 del Anexo 1; 5.70, 5.71, 5.72 – Parte A; Ítems 1.8 iii d), iv, 3.36, 5.12 y 5.13 Parte A; Ítems 72 y 73 del Anexo 1; Ítems 11.8 y 11.9 del Anexo 5 –Ítem 4.3 del Anexo 7; Ítems 3 y 37.2 del Anexo 1; Ítem 114 del Anexo 1; Ítem 4.14 a) Parte A Ítem 2.5 Anexo 4.

Que desde el punto de vista procedimental, esta Administración Nacional resulta competente en las cuestiones que se ventilan en las referidas actuaciones, en virtud de lo dispuesto por el artículo 3° inciso a) del Decreto 1490/92.

Que en virtud de las atribuciones conferidas por el inciso n) del artículo 8° y el inciso q) del artículo 10° del Decreto N° 1490/92, las medidas aconsejadas por la Dirección actuante resultan ajustadas a derecho.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Coordinación de Sumarios han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Instrúyase sumario sanitario a la firma GP PHARM S.A. (CUIT 30-70969422-3), con domicilio en la calle Panamá N° 2121 y México N° 2118, Localidad de Martínez, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires y a su director técnico, por la presunta infracción a los artículos 1°, 2° y 19° inciso b) de la Ley N° 16.463 y a la Disposición ANMAT 3602/2018 Ítems 1.5, 1.6, 1.8 (iii) a., 2.1, 2.5 Parte A; Ítem 4.2 Anexo 5; 1.7, 2.1, 2.3, 2.4, 3.13, 3.14 (i), 4.1, Anexo 5; Ítem 5.1 Anexo 5; Ítem 4.3 Parte A; Ítem 6.1, y 6.13 – Anexo 6; Ítem 6 – Anexo 5; Ítem 3.19; Ítem 141 del Anexo 1; Ítem 140, 126, 130, 131, 132 y 141 del Anexo 1; Ítem 4.2; Parte A, 2.11, 2.12, 2.14 Parte A; ítem 123 – Anexo 1; Ítem 3.19– Parte A. e ítem 9.3.14. a) y b) del Anexo 9; Ítem 3.19– Parte A; Ítem 2.9 del ANEXO 5; Ítem 7.5.1e) del ANEXO 7; Ítems 5.1.4., 5.1.6. del ANEXO 9; Ítem 8- Anexo 1; Ítem 5.50 Parte A Ítems 53 y 55 del Anexo 1; 5.70, 5.71, 5.72 – Parte A; Ítems 1.8 iii d), iv, 3.36, 5.12 y 5.13 Parte A; Ítems 72 y 73 del Anexo 1; Ítems 11.8 y 11.9 del Anexo 5 –Ítem 4.3 del Anexo 7; Ítems 3 y 37.2 del Anexo 1; Ítem 114 del Anexo 1; Ítem 4.14 a) Parte A Ítem 2.5 Anexo 4.

ARTÍCULO 2°.- Comuníquese al Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, a las autoridades sanitarias provinciales y a la del Gobierno Autónomo de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Comuníquese a la Dirección de Gestión de Información Técnica, a la Dirección Nacional de Habilitación, Fiscalización y Sanidad de Fronteras del Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Relaciones Institucionales. Comuníquese al Instituto Nacional de Medicamentos. Dése a la Coordinación de Sumarios, a sus efectos.

mm

