



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

0 9 1 4 1 1

BUENOS AIRES, 04 FEB 2014

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-60-14-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y;

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), hace saber que fiscalizadores del Departamento de Inspecciones, en el marco de la O.I. Nº 767/13, han verificado una serie de incumplimientos a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) por parte de la firma "MAIGAL CORPORATION S.A", con domicilio en la calle 12 de Octubre 1725, CABA.

Que es de destacar que por Disposición ANMAT Nº 4.885/2000 la firma fue habilitada como "Elaborador de Especialidades Medicinales bajo las formas farmacéuticas de cremas, líquidos no estériles y gotas oftálmicas, en todos los casos sin principios activos betalactámicos, ni citostáticos, ni hormonales; Importador y Exportador de Especialidades Medicinales y de Productos cosméticos, para la higiene personal y perfumes bajo las formas farmacéuticas de cremas y líquidos; (NUEVA ESTRUCTURA)".

Que en dicha oportunidad se detectaron deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación en los términos de la Disposición ANMAT Nº 2819/2004 laS que a continuación se detallan:

H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0941

Administración e Información General, Planos: Los planos aprobados no coinciden con la realidad observada; Procedimientos: Los procedimientos operativos, en la mayoría de los casos se encuentran desactualizados, sin firmar o firmados por el DT anterior. Incumplimiento Ítems 2.1.c.V, 15.2 y 15.3 (Disposición ANMAT Nº 2819/2004); Elaboración en Planta: no cuenta con autorización de la Autoridad Sanitaria para elaborar especialidades medicinales y cosméticas en la mismas instalaciones. Incumplimiento Ítem 16.8 (Disposición ANMAT Nº 2819/2004); Recursos Humanos, No se describe claramente quién es el responsable de liberar los productos para su comercialización. Durante la inspección se verifica que el personal a cargo de puestos clave no corresponde a personal de tiempo completo. Incumplimiento Ítem 9.6 (Disposición ANMAT Nº 2819/2004). No se han exhibido registros de controles médicos desde 12/2010. Incumplimiento Ítem 11.1 (Disposición ANMAT Nº 2819/2004); Instalaciones. En algunos sectores se observan deficiencias en las condiciones de conservación e higiene de las instalaciones, tales como: las puertas no presentan terminaciones sanitarias, en algunos casos no funciona el interbloqueo y en otros casos no cierran correctamente; además se observan con restos de óxido en las cerraduras. Incumplimiento Ítems 12.6, 12.7 y 12.27 (Disposición ANMAT Nº 2819/2004). Los termohigrómetros de la planta no están calibrados. Incumplimiento Ítem 13.5 (Disposición ANMAT Nº 2819/2004). No disponen de bitácoras para registro cronológico de las operatorias llevadas a cabo en los diferentes sectores y equipos. Algunos equipos se observan con falta de mantenimiento. El diseño de

11



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0941

la planta no contempla esclusas en las áreas de elaboración de semisólidos y líquidos. Incumplimiento Ítem 12.2, 12.4, 12.6, 12.10, 13.1, 13.9 y 15.47 (Disposición ANMAT N° 2819/2004); Pisos, paredes y cielorrasos, en áreas de manufactura, con evidencia de falta de limpieza. Falta de identificación propia de materiales en proceso y de áreas de producción generando una alta probabilidad de mezclas. El equipamiento para producción es de características no sanitarias (material poroso, de difícil limpieza, liberador de partículas, etc.). Vestuarios generales: La planta posee un solo vestuario no unidireccional, para hombres y mujeres, no existen instalaciones ni elementos para el lavado de manos; se observa con humedad en el techo y falta de higiene. Incumplimiento Ítems 3.1, 9.4 y 11.2 (Disposición ANMAT N° 2819/2004); Sistema e instalaciones de tratamiento de agua. No se exhibe ningún tipo de sanitización del sistema de agua, al tanque de acero inoxidable, a las mangueras de los puntos de uso y a los bidones de agua desmineralizada. De los certificados de los controles fisicoquímicos y microbiológicos, exhibidos no se puede determinar el punto de muestreo. Al momento de la inspección el sistema de agua se encuentra desarmado. No se exhiben protocolos de IQ, OQ ni de PQ. Por lo expuesto no se puede asegurar la calidad del agua purificada utilizada en la elaboración de semisólidos, líquidos y soluciones oftálmicas. Incumplimiento Anexo II, ítem 4 Disposición ANMAT N° 2819/2004. 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 incluida en el plan de validaciones. Falta



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0 9 4 7 7

de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua purificada, con calidad de agua dentro de especificaciones; Sistema e instalaciones de tratamiento de aire: Los procedimientos exhibidos no contemplan el mantenimiento general de las unidades manejadoras de aire (UTAs). La calificación se encuentra vencida, no se ha realizado en la última calificación verificación de integridad de los filtros HEPA. Se verifica durante la recorrida que los medidores de diferencial de presión en áreas productivas están con calibración vencida, lo cual no permite establecer si la dirección de flujo de aire es adecuada. No se exhiben registros de monitoreo de presiones diferenciales. Incumplimiento Ítems 12.2, 12.3, 18.4 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. 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. Ambientes no clasificados y no controlados y falta de monitoreo de microorganismos viables durante la elaboración de productos de llenado aséptico; Depósitos: Al momento de la recorrida se observan algunos sectores con falta de mantenimiento, en el depósito de Materias primas aprobadas se observan materias primas vencidas. Los rótulos no contemplan la indicación del muestreo. En el depósito de Producto Terminado aprobado, se observan cajas con rótulo incompleto y de "cuarentena". Incumplimiento Ítems 12.6, 12.17, 15.10 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. Área de cuarentena física no bien demarcada y/o no respetada si no se dispone de un sistema de cuarentena informatizada. Inadecuadas prácticas de manejo de productos en cuarentena, rechazados o retirados del mercado que permitan su

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

0941

comercialización; Retiro de Productos del Mercado: El procedimiento no se ajusta a la Disposición ANMAT Nº 1402/2008; Central de Pesadas: Se comparte la pesada y el muestreo de materias primas para especialidades medicinales y cosméticos. No se dispone de bitácoras por lo tanto no se puede confirmar si el muestreo de materias primas, se realiza en el sector. No se verifican las balanzas antes de su uso. Como se describe en "Sistemas de aire", se mantienen las deficiencias enunciadas; además se observa una extracción localizada de baja potencia a través de una rejilla en la pared. La mesada, el bajo-mesada y las balanzas se observan con falta de mantenimiento. Incumplimiento Ítems 12.1, 12.3, 12.6, 12.22, 16.12.c, 16.12.d y 16.13 Disposición ANMAT Nº 2819/2004; Área de muestreo de materias primas no separada o precauciones insuficientes para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada durante el muestreo de materias primas; Producción: Los sectores y equipos carecen de rótulo de estado o bien se encuentran incompletos, así mismo se observan con falta de mantenimiento y, en algunos casos, con características no sanitarias. No disponen de bitácoras de uso para áreas y equipos, solo se exhiben en algunos casos planillas referentes al área donde se asienta limpieza y elaboración con un número de lote, sin indicar el producto. En otros casos no existe registro de elaboración. Incumplimiento ítems 13.6, 13.9 y 15.47 Disposición ANMAT Nº 2819/2004; El equipamiento para producción es de características no sanitarias (material poroso, de difícil limpieza, liberador de partículas, etc.). Falta de bitácora de uso de equipos (log-book); Área de productos no estériles: Al

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0 9 24/17

momento de la recorrida, los equipos e instalaciones, ubicados en las áreas de elaboración de semisólidos (mezclador planetario), elaboración de líquidos (mesada de acero con bajo-mesada y un tanque de elaboración), envasado de semisólidos (envasadora de pomos) y envasado de líquidos (fraccionadora para frascos plásticos), se observan con evidente falta de mantenimiento y algunos de características no sanitarias. Además en la sala de elaboración de semisólidos, se observan partes del equipo en el piso, estas partes, carecen del rótulo correspondiente. También se observan diferentes ollas con rótulos que indican “limpio” sin protección; además en el área de elaboración de líquidos las paredes se observan descascaradas y con falta de higiene. A la balanza para control de procesos no se le realiza verificación. Incumplimiento ítems 12.1, 13.1, 13.5, 16.9 Disposición ANMAT N° 2819/2004. Equipamiento defectuoso o fuera de uso inadecuadamente rotulado o no retirado del área. Daños (agujeros, grietas o descascaramiento de pintura) en paredes, piso y/o cielorrasos de áreas de manufactura en los cuales el producto está expuesto. Pisos, paredes y cielorrasos, en áreas de manufactura, con evidencia de falta de limpieza. El equipamiento para producción es de características no sanitarias (material poroso, de difícil limpieza, liberador de partículas, etc.). El Lavadero general no cuenta con provisión de agua purificada para último enjuague. Se observan materiales ajenos al sector y una importante falta de mantenimiento en paredes y techos. En una estantería metálica se almacenan bidones y envases vacíos plásticos con rótulos de materias primas que, se utilizan como recipientes para

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0941

fraccionamiento de materias primas. En algunos casos se utilizan bolsas de polietileno de tipo domiciliario. Ninguno de los elementos mencionados cuenta con su correspondiente rótulo de estado. Incumplimiento ítems 3.1, 12.1 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. No uso de agua purificada para el enjuague final de los equipos usados para la elaboración de productos no parenterales; Área de preparación de líquidos estériles: Con respecto al sistema de aire de las áreas de elaboración de productos oftálmicos se exhibe una clasificación de fecha 06/09/12, realizada por empresa externa ABCC. En base a los resultados obtenidos se recomendaba una frecuencia semestral. No se han implementado las recomendaciones hechas con respecto a la colocación de inyección de aire filtrado en el hall de distribución e ingreso a las áreas críticas. Los medidores de diferenciales de presión se encuentran con calibración vencida y no puede verificarse una adecuada circulación de aire en el sector. Tampoco se exhiben registros referidos al monitoreo de presiones diferenciales. Incumplimiento ítem 18.4 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. 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; Los vestuarios del área, carecen de la indumentaria estéril necesaria para las operatorias del sector y de los instructivos correspondientes. Además se observan con falta de higiene en paredes y de mantenimiento general (por ejemplo: luz del vestuario con protección caída, picaportes de las puertas, con restos de óxido); En la sala de elaboración se observa un punto de uso de agua purificada obturado con banda

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0941

de goma de vieja data. No poseen mangueras dedicadas para realizar las operaciones de filtrado de las soluciones, no hay evidencia sobre qué tipo de filtros se utilizan (descartables o dedicados). No se realizan controles sobre el aire comprimido utilizado. No se dispone de procedimiento que describa la operatoria de elaboración para productos oftálmicos. Solo se exhibe un POE 015-2/01 "Fraccionamiento de productos oftálmicos" que describe una filtración previa al dosificado utilizando manguera de silicona, dedicada, esterilizada y un filtro esterilizante de 0.22 micras, sin previo uso. Esta operatoria de fraccionamiento, como el control y tipo de filtros utilizados, no se pudieron verificar en el registro de lote solicitado; El lavadero del sector, no cuenta con punto de uso de agua purificada, al momento de la recorrida se observa con evidente falta de mantenimiento y elementos ajenos al sector; El fraccionamiento se realiza en forma manual utilizando una dosificadora sin calificar, bajo un flujo laminar con la calificación vencida al momento de la recorrida, se observan además cajas de cartón en esta sala; No se puede establecer donde se esterilizan los diferentes componentes utilizados en los procesos de filtración (mangueras, reactor contenedor) y elaboración; No se puede establecerse donde se realizan los controles en proceso. No se realizan validaciones del proceso de llenado aséptico "Media fill"; En el depósito de equipos y utensilios limpios del sector, se observan cajas de cartón conteniendo ropa estéril, cajas plásticas vacías, de características no sanitarias. Incumplimiento ítems 2.1 (c) III, VII, 12.27, 16.6, 18.33, 18.75, 18.77, 18.91, 18.92 Disposición ANMAT N°

H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 09411

2819/2004. 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. Los equipos limpios no están protegidos contra la contaminación. Instalaciones o equipos no mantenidos para minimizar contaminación / generación de partículas; Área de acondicionamiento: Al momento de la recorrida, se observan techos y paredes con falta de mantenimiento, una mesa de cocina y una silla de jardín. El acondicionamiento y la codificación de lote y vencimiento se realizan en forma manual, utilizándose sellos de goma comerciales para lote y vencimiento en envases primarios y secundarios, los cuales no son controlados para su liberación previo a su utilización en el proceso de acondicionamiento secundario. No poseen bitácora de áreas, no pudiéndose trazar las operaciones del sector. Durante la inspección se verificó que para algunos productos oftálmicos se utilizan envases con etiquetas autoadhesivas. No se dispone de procedimientos que describan la operatoria de acondicionamiento y traslado de los frascos sin etiquetar, desde el área de fraccionamiento al sector de acondicionamiento. Incumplimiento items 15.47, 16.26, 16.28, 16.28.1 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. Falta de procedimiento escrito para las operaciones de acondicionamiento; Control de Calidad: Al momento de la inspección la Jefa del sector se encuentra de licencia según manifiesta el DT, no quedando claro desde que fecha se registra dicha situación. La comisión es atendida por dos analistas las cuales desarrollan sus tareas en cada uno de los sectores antes mencionados. Las analistas no

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0 9 4 1

concurrer en forma diaria al laboratorio. Incumplimiento ítem 2.1 (c) III Disposición ANMAT Nº 2819/2004; La campana de seguridad es de pequeñas dimensiones y se encuentra fuera de uso; Incumplimiento ítems 12.35, 13.1 Disposición ANMAT Nº 2819/2004; No se dispone de la totalidad de los estándares necesarios para el control de materias primas y productos elaborados por el laboratorio (por ejemplo vitamina A, y sustancias relacionadas de Carteolol). No se dispone de un procedimiento para uso, manejo y conservación de los estándares exhibidos. Incumplimiento ítems 14.40, 15.12, 17.4 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. 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; Las metodologías no codificadas no se encuentran validadas. Incumplimiento 17.3 (c) Disposición ANMAT Nº 2819/2004; La verificación previa al uso de la única balanza del sector se realiza con una pesa no certificada. Incumplimiento 16.23 Disposición ANMAT Nº 2819/2004; Con respecto al muestreo de materias primas, no existe evidencia de que se lleven a cabo ya que: en el depósito de materias primas aprobadas no se encuentra evidencia de bulto muestreado y no se dispone de datos crudos que permitan verificar el muestreo de las materias primas involucradas en los registros de lote solicitados; No se realiza muestreo bulto a bulto para su identificación; Incumplimiento ítems 14.14, 17.3 (d), 17.15, 17.9 Disposición ANMAT Nº 2819/2004; No existe PON

H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0 9 4 1**

para el muestreo, inspección y ensayo de materiales. No se asegura la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima antes de su uso; El laboratorio no dispone de procedimiento con respecto al otorgamiento de fechas de reanálisis y de vencimiento de sus materias primas. Incumplimiento items 14.8, 14.13 (d) Disposición ANMAT Nº 2819/2004. Falta de un programa y/o procedimiento de reanálisis de materias primas. Para los controles microbiológicos disponen de un sector donde se ubican la campana de seguridad antes mencionada, dos estufas (35°C y 25°C), una autoclave (utilizada para esterilización y decontaminación) y una mesada donde se realizan las preparaciones de los medios de cultivos y las esterilizaciones de dichos medios; Con respecto a las estufas de cultivo se observan calibradas falta de mantenimiento. No se realiza el registro continuo de temperatura, ya que para ello, se utiliza un único termómetro de mercurio que se coloca dentro de cada una de las estufas, alternativamente; Se exhiben cepas de referencia correspondientes al quinto repique según indica la analista. No se dispone de los certificados originales. Incumplimiento items 13.1, 17. 3 (a), (c) Disposición ANMAT Nº 2819/2004; Garantía de Calidad: Según organigrama el sector de Garantía de Calidad, se encuentra a cargo del Sr Luis Sirota, quien nunca se hizo presente durante todo el transcurso de la inspección. El Director Técnico manifiesta colaborar con dicha persona. El Programa de Garantía de Calidad exhibido no corresponde a la realidad de la empresa. Inexistencia en la empresa de un Programa de Garantía de Calidad; Documentación: La documentación

H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0941

solicitada y exhibida durante el transcurso de la inspección se encuentra desactualizada, sin firmas de los responsables actuales y con contenidos ambiguos. No responde a la realidad actual del laboratorio. Incumplimiento ítems 15.3, 15.4 y 15.5 Disposición ANMAT Nº 2819/2004; Estabilidad: Se solicita y exhibe el POE -011-3/02 “Plan de estabilidad de productos medicinales” el cual no contempla el ingreso de lotes comercializados a estudios de estabilidad. Solo menciona los tres primeros lotes productivos. Se exhiben planillas con seguimiento semestral de estudios de estabilidad realizados sobre lotes comercializados hasta su fecha de vencimiento. Se observa que se encuentran incompletas a diferentes tiempos. Se verifica que en el caso de las muestras de soluciones oftálmicas destinadas a estabilidad, no se almacena la cantidad suficiente para llevar a cabo los ensayos de esterilidad durante todo el periodo de vida útil. (Ejemplo: Yusin Tears I, lote 009, vto 09/15). Incumplimiento ítems 17.4, 17.23, 17.25 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. No se sigue el programa de seguimiento de estabilidad de productos comercializado. No se controlan todos los parámetros que pueden ser afectados por la estabilidad del producto; Calibraciones y mantenimiento de equipos: Al respecto se exhibe POE 008-0 “Programa de Calibraciones/Validación/Calificación”, que incluye equipos de producción (de fecha 03/2011) y de control de calidad (año 2008), con equipos que ya no existen. Además durante la recorrida se observan equipos con calificación vencida o sin calificar (ej. flujos laminares) e instrumentos con calibración vencida (ej. medidores de diferencial de presión). Se exhiben perfiles

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0941

térmicos de las estufas de secado y de cultivo, de fecha abril de 2013, realizada por empresa externa, Instrumentación y Control, sin carga. Incumplimiento ítem 4.4 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. Falta de programa de calibración de equipos de medida automáticos, mecánicos o electrónicos; Plan Maestro de Validación general: No se exhibe el Plan Maestro de Validación General con el flujograma de actividades y el cronograma correspondiente. Incumplimiento ítem 4.5 Disposición ANMAT Nº 2819/2004; Validación de Limpieza: No se exhibe programa de validación de limpieza. No se realiza verificación de limpieza en áreas y equipos luego de su uso. Incumplimiento ítems 13.12, 16.18 y Anexo II ítem 6 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. 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; Validación de procesos: No se exhibe programa de validación de procesos. Incumplimiento ítem 4 y Anexo II ítems 5.2 y 5.5 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. Falta de plan de validación de procesos de producción; Revisión periódica de producto: No se dispone de procedimiento asociado ni se exhibe documentación alguna referida al tema. Incumplimiento ítem 1.2 (l) Disposición ANMAT Nº 2819/04; Desvíos: No poseen registros de desvíos. Incumplimiento ítem 1.2 (j) Disposición ANMAT Nº 2819/2004; Calificación de Proveedores: Los proveedores no se encuentran calificados. No posee un cronograma de auditorías a proveedores para el año 2013, ni exhibe registros de esta operatoria. Incumplimiento ítems 8.8 y 8.9 Disposición ANMAT Nº 2819/2004. Falta de programa de calificación de

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 09491

proveedores de materia prima inactiva y de materiales de acondicionamiento;
Autoinspecciones: Al respecto se exhibe POE 023-00, de fecha 02/11, "Plan de Auditorías, autoinspecciones y Validaciones", firmado por el Director Técnico anterior. No acorde a la realidad. 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.

Que en cuanto al registro de Lote, la comisión inspectora solicitó la documentación correspondiente a los siguientes productos, realizándose las observaciones que en cada caso se detallan: 1) FACTION EYE 100 (Dexametasona 21 fosfato 0.1%, Nafazolina clorhidrato 0.05%, Neomicina sulfato 0.5%), Certificado Nº 47.626, gotas oftálmicas, lote 014, fecha de elaboración 21/08/13, fecha de vencimiento 08/15, OP 628, Nº de análisis 3-484, tamaño de lote: 30 litros, fecha de liberación 04/10/13: La OP no cuenta con los correspondientes rótulos de pesada de los diferentes insumos; No existe registro sobre cuales balanzas fueron utilizadas durante el fraccionamiento. Durante la recorrida se verifica que la central de pesadas no dispone de balanzas para el rango requerido en el fraccionamiento de las materias primas involucradas (caso cloruro de benzalconio); De la evaluación de los protocolos de análisis de las materias primas utilizadas se verifica que no pueden establecerse los estándares utilizados en las determinaciones de identificación y valoración; No se realizan la totalidad de los ensayos establecidos en las metodologías de análisis exhibidas; No cuenta con procedimiento referidos a re análisis y fechas de vencimiento de

H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **09471**

materias primas; El protocolo de análisis de la materia prima Dexametasona 21 fosfato utilizada indica "reanálisis: 06/2013". La materia prima se utilizó el día 21/08/13 con su análisis vencido; No se dispone de registro de liberación de áreas; El ingreso de la materia prima Neomicina Sulfato, N° de análisis 1-2471 corresponde a dos bultos, mientras que el ingreso de la materia prima Cloruro de Sodio, N° de análisis 1-2174, indica 4 bultos. No existe registro del muestreo bulto a bulto de los mismos; El Certificado de aprobación del producto N° 47.626 indica: "Agua desmineralizada estéril", sin embargo se utilizó agua purificada por ósmosis inversa en la elaboración; El certificado de análisis del agua purificada exhibido correspondiente al día 21/08/13, no indica a que punto de muestreo corresponde. La aprobación corresponde al día 22/08/13, día posterior a la elaboración; No se dispone de las tarjetas de limpieza correspondientes a los equipos utilizados en la elaboración; No se indican los equipos utilizados en las diferentes etapas, ni se registran las temperaturas, los tiempos de agitación, etc; La solución elaborada en el reactor M005 se somete a filtración esterilizante siendo recibido en un segundo reactor colector (M006), en un área Grado B según la clasificación de áreas exhibida. No existe registro del tipo de filtro utilizado, ni de la esterilización del equipamiento utilizado. Solo se exhibe una planilla, de fecha 21/08/13, de la cual no puede inferirse de qué manera se determinó la integridad del filtro. Tampoco cuenta con un procedimiento asociado a esa operatoria; No se indica qué manguera de trasvase se utilizó, según el rótulo corresponde a una de material no siliconado y no dedicada por producto.

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0941

Tampoco se describe cómo es el proceso; El aire comprimido utilizado en contacto con el producto no cuenta con ningún tipo de control y no existe evidencia de su pasaje por filtro esterilizante; La orden de fraccionamiento del producto no concuerda con el producto ya que indica el empleo de “una llenadora de pomos y la operatoria de carga de tolva”, no menciona que se realice bajo flujo laminar; Los envases se esterilizan en empresa externa Back, según manifiesta el DT. No cuenta con procedimientos referidos a dicha operatoria, como tampoco a las de muestreo; No puede determinarse que insertos y tapas se utilizaron. No se registra en el batch; El protocolo de análisis de los envases utilizados no indica el resultado del ensayo de esterilidad a pesar de que figura como “aprobado”. Tampoco cuenta con el certificado de la empresa Back; Los controles en proceso consisten en una planilla que no indica dónde, cuándo y cómo se realizaron; No se indica en qué sector se realiza el codificado del envase primario, el cual no se realiza inmediatamente después del llenado. Tampoco se determina en qué sector se realiza el acondicionamiento secundario y el codificado de los estuches. No existen datos de controles en proceso referidos a estas operatorias; Del protocolo de análisis de producto y de los datos crudos exhibidos no puede determinarse si los análisis (incluido el control de esterilidad) se realizaron sobre el granel, el producto terminado o el producto terminado acondicionado. Indica “aprobado”, sin firma, solo con iniciales; No se puede realizar la trazabilidad con respecto a los estándares utilizados durante los ensayos de identificación y valoración; La metodología de análisis del producto

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0941**

terminado, no se encuentra validada; No se registra en que etapa del fraccionamiento se muestrea el producto para el ensayo de esterilidad; 2) SKINDERM "A" (Vitamina A 0.1 %), Certificado N°43.682, gel, lote 007, fecha de elaboración 17/06/13, fecha de vencimiento 06/15, OP 628, N° de análisis 3-471, tamaño de lote: 30 litros, fecha de liberación 01/08/13: El análisis de valoración de la materia prima activa Vitamina A Palmitato fue tercerizado por carecer en ese momento del estándar correspondiente. Al comparar con la técnica analítica se verifica que no se han llevado a cabo todos los ensayos necesarios para identificación de acuerdo a lo establecido en farmacopeas vigentes. Se liberó sólo con ensayos de aspecto, solubilidad y HPLC (tercerizado); No se realiza muestreo bulto a bulto para las materias primas; Con respecto a la materia prima Hialuronato de sodio, solo se realizan ensayos de aspecto, solubilidad y pérdida por secado. No se realizan la totalidad de los ensayos establecidos en las metodologías de análisis exhibidas; El certificado de análisis del agua purificada exhibido correspondiente al día 17/06/13, no indica a que punto de muestreo corresponde. La aprobación corresponde al día 18/06/13, es el día posterior a la elaboración; Se ha sobredosificado la vitamina A en un 10%. Manifiesta el DT que es una práctica habitual debido a la fácil oxidación de la misma; Se utilizaron materias primas vencidas, que superaron la fecha de vencimiento establecida por el proveedor: Cloruro de benzalconio (N° de análisis 1-2466 con fecha de vto 01/11/12 y fecha de aprobación 12/02/13) y Butilhidroxitolueno (N° de análisis 1-1952 con fecha de vto del proveedor 20/07/2010); El agua purificada utilizada

H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0947

en la elaboración se carga en un recipiente de acero en el área de elaboración de semisólidos, se traslada para su pesaje a la central de pesadas y vuelve al sector de elaboración. Se pesa el total a utilizar. No queda asentado que cantidad se utiliza en cada una de las tres etapas en las que se incorpora agua purificada. Esta operatoria es descrita por el encargado del sector ya que no puede tracearse en los documentos exhibidos por falta de evidencias; Los rótulos de fraccionamiento de materias primas no indican las balanzas utilizadas; El producto fue elaborado el 17/06/13 y envasado el 12/07/13. No se indica donde permanece el granel hasta su fraccionamiento. Tampoco se archivan los rótulos correspondientes; No se registran tiempos de mezclado, no se indica cuales contenedores se utilizaron para descargar el granel, ni el material, ni los rótulos de los mismos; Del certificado de análisis del producto y de los datos crudos exhibidos no puede determinarse si los análisis (incluido el control microbiológico) se realizaron sobre el granel, el producto terminado o el producto terminado acondicionado. Indica "aprobado", sin firma, solo con iniciales; Con respecto al fraccionamiento, las indicaciones establecidas en el registro de lote son ambiguas. No se controla la codificación de lote y vencimiento. Como control de proceso, se determina control de peso. No se establece la duración completa del proceso de fraccionamiento; todo ello en incumplimiento a los ítems 2.1 (c), (d) (f), 14.2, 14.8, 14.14, 14.15, 14.16, 14.24, 15.4, 15.6, 15.8, 15.10, 15.13, 15.24 (d) (g), 15.26, 15.27 (g), 15.30 (f), 15.44, 16.1, 16.3, 16.15, 16.16, 16.23, 16.26, 16.28, 16.28.1, 16.29, 17.1, 17.3 (a, b, c, d, e, f), 17.9, 17.14,

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0947

17.15, 17.18, 17.21, 18.18, 18.74, 18.75, 18.77, 18.114, 18.115, Disposición ANMAT Nº 2819/2004.

Que cabe aclarar que de la mencionada acta de inspección surge que el personal de la comisión inspectora hizo entrega del informe de inspección correspondiente al Director Técnico de la firma quien lo recibió y firmó, acordándose fecha y hora para la firma del acta referida, pero que con posterioridad éste no se hizo presente, como así tampoco ningún otro responsable técnico de la firma en cuestión, sin mediar, además, comunicación al respecto.

Que por su parte el Departamento de Inspectoría indica que de acuerdo al resultado obtenido en la inspección antes mencionada sugería la inhibición preventiva de las actividades productivas de la firma en cuestión.

Que con posterioridad obra el acta de entrevista por la cual dicho Departamento le notificó al Director Técnico de MAIGAL CORPORATION S.A. que se estaba procediendo a sugerir la inhibición de las actividades productivas de la firma.

Que consecuencia, y en concordancia con lo sugerido por el Departamento de Inspectoría, el INAME aconseja la inhibición preventiva de las actividades productivas de la firma MAIGAL CORPORATION S.A., hasta que la misma solicite una nueva inspección de verificación de las BPF y se concluya que se encuentran dadas las condiciones técnicas para retomar las actividades habilitadas.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 09471

Que teniendo en cuenta la clasificación de criticidad que se realizó de los incumplimientos detectados y volcados al acta de inspección corresponde se inicie sumario sanitario a la firma y a su Director Técnico.

Que lo actuado por el INAME se enmarca dentro de las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 1490/92 artículo 8º inc. n) y ñ) y artículo 10º inc. q).

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y por el Decreto Nº 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1.- Inhibanse preventivamente las actividades productivas de la firma MAIGAL CORPORATION S.A., hasta tanto la misma solicite una nueva inspección de verificación de las Buenas Prácticas de Fabricación y se concluya que se encuentran dadas las condiciones técnicas para retomar las actividades habilitadas, por los argumentos vertidos en el considerando de la presente.

ARTÍCULO 2.- Instrúyase sumario sanitario a la firma MAIGAL CORPORATION S.A., con domicilio en la calle 12 de Octubre 1725, C.A.B.A. y a quien resulte ser

A



DISPOSICIÓN Nº

0941

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

su Director Técnico, por la presunta infracción a los ítems 1.2.l, 1.2.j, 2.1.c., 2.1.d, 2.1.f, 3 .1, 4.4, 4.5, 8.8, 8.9, 9.4, 9.6, 11.1, 11.2, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.6, 12.7, 12.10, 12.17, 12.22, 12.27, 12.35, 13.1, 13.5, 13.12, 14.2, 14.8, 14.13, 14.14, 14.15, 14.16, 14.24, 14.40, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.8, 15.10, 15.12, 15.13, 15.24.d, 15.24.g, 15.26, 15.27.g, 15.30.f, 15.44, 15.47, 16.1, 16.3, 16.6, 16.8, 16.9, 16.12.c, 16.12.d, 16.13, 16.15, 16.16, 16.18, 16.23, 16.26, 16.28, 16.28.1, 16.29, 17.1, 17.3.a, 17.3.b, 17.3.c, 17.3.d, 17.3.e, 16.3.f, 17.4, 17.9, 17.14, 17.15, 17.18, 17.19, 17.21, 17.23, 17.25, 18.4, 18.18, 18.75, 18.77, 18.91, 18.92, 18.114, 18.115, y los ítems 4, 5.2, 5.5 y 6 del Anexo II de la Disposición ANMAT Nº 2819/2004.

ARTÍCULO 3.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a las autoridades sanitarias provinciales y a la del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Comuníquese a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria. Dése al Departamento de Sumarios de la Dirección General de Asuntos Jurídicos a sus efectos.

EXPEDIENTE Nº 1-47-1110-60-14-3

DISPOSICION Nº

MID

0941


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.