



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

DISPOSICIÓN N° 1210

BUENOS AIRES 05 FEB 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-41-16-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y;

Considerando:

Que se inician las actuaciones del VISTO remitidas por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) a raíz de una inspección realizada a la firma BIOTECHNO PHARMA SOCIEDAD ANÓNIMA, sita en la Avenida Vélez Sarsfield N° 5700, Parque Industrial Nort Wind, ciudad de Munro, provincia de Buenos Aires.

Que dicha firma se encuentra habilitada ante esta Administración Nacional como "LABORATORIO ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS, EXCLUSIVAMENTE PARA LA ETAPA DE COMPRESIÓN Y PARA EL FRACCIONAMIENTO DE POLVOS, EN TODOS LOS CASOS NO ESTÉRILES Y SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES. ACONDICIONADOR SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES" según Disposición ANMAT N° 2279 de fecha 19 de marzo de 2015.

Que por O.I. N° 2016/138-INAME-1148, personal del INAME concurrió al establecimiento antes indicado con el objetivo de realizar una inspección de verificación de Fiscalización de Producto, por sospecha de incumplimiento.



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

DISPOSICIÓN Nº 1210

Que en dicha inspección se detectaron deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) clasificadas como mayores, según la Disposición ANMAT Nº 2372/2008 - ANEXO II, en lo que se refiere al producto TRU COMPUESTO SUSPENSIÓN, Lote Nº 5Z085, Vencimiento 12/2017, fecha de elaboración 4 de diciembre de 2015, principios activos: tinidazol y mebendazol.

Que de la lectura del Registro de Proceso de Lote surgió que: no se adjuntaron rótulos de limpieza de áreas y equipos, y a la fecha de la inspección no se había comenzado con la verificación y validación de la limpieza de áreas y equipos; el lote del producto fue elaborado con un equipo mezclador MTA 100l/6 no calificado y "prestado", según dichos del Director Técnico; no se exhiben los protocolos de control de procesos para los ensayos físico químicos indicados a realizar en el granel de polvos; los resultados microbiológicos fueron efectuados sin realizar los controles positivos, asimismo no se exhibe el control del test de promoción de crecimiento del medio TSB Nº de lote VM642538423; no se exhibe fecha y firma del Director Técnico que acredite la liberación de este lote de este producto ni se exhibe la aprobación por escrito de un responsable de Control de Calidad que el producto cumple con las especificaciones; las etapas de elaboración fueron verificadas por personal de Garantía de Calidad, debido a que la empresa carecía de Jefe de Producción; los resultados de los controles físico químicos y microbiológicos fueron verificados por el Director Técnico pues el sector de Control de Calidad cuenta con una sola persona y no tienen Jefe de Control de Calidad.



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

DISPOSICIÓN N° 1210

Que por todo lo expuesto el INAME indicó que la firma estaría presuntamente incumpliendo de la Disposición ANMAT N° 2819/04 los ítems 4.3 *"La calificación y validación debe establecer y proveer evidencia documentada que: (a) los locales, sistemas de soporte, equipamiento y procesos han sido diseñados de acuerdo con los requerimientos para las BPF (calificación de diseño o DQ); (b) los locales, sistemas de soporte y equipamiento han sido construidos e instalados en cumplimiento con las especificaciones de su diseño (calificación de instalación o IQ); (c) los locales, sistemas de soporte y equipamiento operan de acuerdo con las especificaciones de su diseño (calificación operacional u OQ); (d) un proceso específico producirá consistentemente un producto con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad (validación de proceso, también llamado calificación de funcionamiento o PQ)"; 9.2 GENERALIDADES: "El elaborador debe tener un número adecuado de personal con las calificaciones y experiencias prácticas necesarias y con sus responsabilidades definidas"; 9.6 PERSONAL CLAVE: "El personal clave incluye al jefe de producción, al jefe de control de calidad y la persona autorizada. Los puestos claves deben ser ocupados por personal de tiempo completo. Los jefes de producción y control de calidad deben ser independientes uno del otro. En grandes organizaciones puede ser necesario delegar algunas de las funciones, sin embargo no se puede delegar la responsabilidad".*

Que también presuntamente incumplieron de la Disposición ANMAT N° 2819/04 los ítems 12.7 LOCALES - GENERALIDADES: *"Los locales deben ser limpiados, y donde sea aplicable desinfectados, de acuerdo a procedimientos*

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N°

1210

operativos normatizados. Los registros deben ser mantenidos"; 13.12
EQUIPAMIENTO: "Los equipos no dedicados se deben limpiar según
procedimientos de limpieza validados entre la elaboración de diferentes
productos farmacéuticos para prevenir la contaminación cruzada"; 15.27
DOCUMENTACIÓN - DOCUMENTOS REQUERIDOS: "Durante el procesamiento, la
siguiente información debe registrarse en el momento en que cada acción se
lleva a cabo, y luego de completar el registro este debe fecharse y firmarse por
la persona responsable de las operaciones de procesamiento: (...) (h) los
controles en proceso ejecutados, las iniciales de la persona que los llevó a cabo,
y los resultados obtenidos"; 16.12 BUENAS PRÁCTICAS EN PRODUCCIÓN -
PREVENCIÓN DE CONTAMINACIÓN CRUZADA Y BACTERIANA DURANTE LA
PRODUCCIÓN: "La contaminación debe ser evitada tomando medidas técnicas y
de organización apropiadas, por ejemplo: (...) (f) usando procedimientos de
limpieza y descontaminación validados"; 17.1 BUENAS PRÁCTICAS EN CONTROL
DE CALIDAD: "En control de calidad se encuentran involucrados el muestreo,
especificaciones y ensayos, como así también los procedimientos de la
organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos
necesarios y relevantes son llevados a cabo y que no se autorice el uso de
materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, sin que se
haya establecido que su calidad es satisfactoria. Control de calidad no se confina
a operaciones de laboratorio, debe estar involucrada en todas las decisiones
concernientes a la calidad del producto"; 17.2: "La independencia entre control
de calidad y producción se considera fundamental"; 17.3: "Cada elaborador

 H



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

DISPOSICIÓN N° 1210

(titular de la autorización de elaboración) debe tener una función de control de calidad. La función de control de calidad debe ser independiente de otros departamentos y estar bajo la autoridad de una persona con cualidades y experiencia apropiada, quien tenga uno o varios laboratorios de control a su disposición. Los recursos adecuados deben estar disponibles para asegurar que todas las medidas de control de calidad son efectivas y son llevadas a cabo en forma confiable. Los requerimientos básicos para control de calidad son los que siguen: (a) instalaciones adecuadas, personal entrenado y procedimientos aprobados deben estar disponibles para muestro, inspecciones y control de materias primas, material de acondicionamiento y producto intermedio, granel y terminado, así como para el monitoreo de las condiciones ambientales para el cumplimiento de las BPF (...) (d) se deben realizar registros (manualmente y/o por instrumentos), demostrando que todos los procedimientos de muestreo, inspección y control se han llevado a cabo y que cualquier desvío ha sido completamente registrado e investigado (...) (f) se deben registrar los resultados de inspecciones y controles de materiales y producto intermedio, granel y terminado según especificaciones; la evaluación del producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción, como así también de los desvíos de los procedimientos especificados; (g) ningún lote de producto es liberado para la venta o suministro sin la certificación por la/s persona/s autorizada/s de que está de acuerdo con los requerimientos de la autorización de comercialización"; 17.5: "La evaluación de los productos terminados debe abarcar todos los factores relevantes, incluyendo las condiciones de producción,

Handwritten signature and initials



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

DISPOSICIÓN N°

1210

los resultados de los controles en proceso, la documentación de la elaboración (incluyendo el acondicionamiento), cumpliendo con las especificaciones para producto terminado, y un examen del envase final"; 17.7 CONTROL DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS INTERMEDIO, A GRANEL Y TERMINADO: "Todos los ensayos deben seguir las instrucciones establecidas en los procedimientos operativos normatizados para cada material o producto. Los resultados deben ser controlados por el supervisor antes de que el material o producto sea liberado o rechazado"; 17.19 REQUISITOS DE LOS CONTROLES: "Antes de la liberación de cada lote de producto, debe haber una aprobación por escrito por parte del responsable de control de calidad que el producto cumple con las especificaciones preestablecidas"; 17.21 REVISIÓN DEL REGISTRO DE LOTE: "Los registros de producción y control de calidad deben ser revisados como parte del proceso de aprobación de la liberación del lote. Cualquier divergencia con las especificaciones debe ser profundamente investigada. La investigación debe, si es necesario, extenderse a otros lotes del mismo producto y otros productos que pudieran estar asociados con la discrepancia. Se debe llevar un registro escrito de la investigación e incluir la conclusión y la acción a seguir" e ítem 6 del ANEXO II de la misma Disposición: VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA: "6.1 Se debe efectuar la validación de la limpieza a fin de confirmar la eficacia de los procedimientos de limpieza. La selección de límites para residuos de productos, agentes de limpieza y contaminación microbiana, debe estar justificada razonablemente, según los materiales empleados. Los límites deben ser posibles de alcanzar y de verificar. 6.2 Se deben utilizar métodos analíticos validados lo



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

DISPOSICIÓN N°

1210

bastante sensibles para detectar residuos o contaminantes. El límite de detección para cada método analítico deberá ser de la sensibilidad suficiente para detectar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante. 6.3 Normalmente sólo es preciso validar procedimientos de limpieza para las superficies del equipo que entren en contacto con los productos, pero deben tenerse en cuenta las partes que no entren en contacto directo. Se deben validar los intervalos entre el uso del equipo y su limpieza, así como entre ésta y la reutilización del mismo. Se deben determinar los intervalos de limpieza así como los métodos empleados. 6.4 En caso de procedimientos de limpieza para productos y procesos similares, se considera aceptable seleccionar una gama representativa de productos relacionados. Se podrá realizar un único estudio de validación que siga el método del "caso más desfavorable" y tenga en cuenta los aspectos críticos. 6.5 Se deben efectuar no menos de tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado. 6.6 El método de "ensayar hasta que esté limpio" no se considera una alternativa apropiada para la validación de la limpieza."

Que asimismo presuntamente incumplieron de la Disposición ANMAT N° 2372/08-ANEXO II los puntos CLAUSURA Y RETIRO DE MERCADO - DEPÓSITOS: "Productos disponibles para su comercialización sin previa autorización de la Dirección Técnica o de profesional autorizado por la misma"; INHIBICIÓN - CONTROL DE CALIDAD: "El Departamento de Control de Calidad no es una unidad distinta e independiente de producción, careciendo del real poder de decisión"; INHIBICIÓN DE LÍNEA/ÁREA/LOTE - INSTALACIONES Condiciones

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N°

1210

Generales -: *"Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada"*; INHIBICIÓN DE LÍNEA/ÁREA/LOTE - CONTROL DE CALIDAD -:
"Producto terminado liberado para su uso, con control de calidad incompleto o con resultados de análisis que no se ajustan a las especificaciones establecidas".

Que cabe aclarar que la Disposición ANMAT N° 2372/2008 - ANEXO II indica: *"Se entiende por deficiencia mayor de cumplimiento de las BPF a toda deficiencia que, sin clasificarse como crítica, pueda derivar en un producto que no cumple con su autorización de comercialización; o a toda deficiencia que indica una falla en los procedimientos de liberación de lotes; o a una suma de "OTRAS DEFICIENCIAS" que por sí solas no se clasifiquen como mayores, pero que juntas pueden representar una deficiencia mayor"*.

Que en consecuencia, el INAME sugirió inhibir a la empresa BIOTECHNO PHARMA S.A. para realizar tareas productivas y de control de calidad; prohibir el uso y comercialización en todo el territorio de la República Argentina, y el retiro del Mercado, el producto TRU COMPUESTO SUSPENSIÓN, LOTE n° 5Z085, VTO.12/2017, (tinidazol 200mg/5ml + mebendazol 200mg/5ml.) Certificado N° 40.518; iniciar el correspondiente sumario sanitario a la firma BIOTECHNO PHARMA S.A. y a su Director Técnico, por los presuntos incumplimientos antes indicados.

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



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

DISPOSICIÓN N°

1210

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

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 N° 1490/92 y el Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Inhíbese a la empresa BIOTECHNO PHARMA S.A. para realizar tareas productivas y de control de calidad, por las razones expuestas en el Considerando de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Prohíbese el uso y comercialización en todo el territorio de la República Argentina, y procédase al retiro del mercado, del producto TRU COMPUESTO SUSPENSIÓN, Lote N° 5Z085, Vto. 12/2017, (tinidazol 200mg/5ml + mebendazol 200mg/5ml), Certificado N° 40.518, por las razones expuestas en el Considerando de la presente disposición.

ARTÍCULO 3º.- Instrúyase sumario sanitario a la firma BIOTECHNO PHARMA S.A. con domicilio en la Avenida Vélez Sarsfield N° 5700, Parque Industrial Nort Wind,



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

DISPOSICIÓN N°

1210


localidad de Munro, provincia de Buenos Aires, y a quien resulte ser su Director Técnico, por los presuntos incumplimientos a los ítems 4.3 (a,b,c,d), 9.2, 9.6, 12.7, 13.12, 15.27 (h), 16.12 (f), 17.1, 17.2, 17.3 (a,d,f,g), 17.5, 17.7, 17.19, 17.21 e ítem 6 del ANEXO II de la Disposición ANMAT N° 2819/04, y los puntos CLAUSURA Y RETIRO DE MERCADO, INHIBICIÓN e INHIBICIÓN DE LÍNEA/ÁREA/LOTE Y RETIRO DEL MERCADO del ANEXO II de la Disposición ANMAT N° 2372/08.

ARTÍCULO 4°.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial. Comuníquese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Comuníquese a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria. Notifíquese por mesa de entrada con entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Dése a la Dirección de Faltas Sanitarias de la Dirección General de Asuntos Jurídicos a sus efectos.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-41-16-1

DISPOSICIÓN N°

1210


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