



NACIONAL



DISPOSICION 2603/2003

**ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA (ANMAT)**

Salud Pública -- Clausura preventiva del establecimiento de la firma Diater S.R.L. hasta tanto obtenga certificación de cumplimiento de buenas prácticas.

Fecha de Emisión: 15/05/2003; Publicado en: Boletín Oficial 22/05/2003

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-738-03-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que como consecuencia del procedimiento originado por la Orden de Inspección N° 1424/02, que obra a fs. 13/24, el INAME procedió a inspeccionar el establecimiento de la firma DIATER S.R.L. sito en la calle Belgrano N° 4084, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con el fin de verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad.

Que en dicho procedimiento se constató que la firma DIATER S.R.L. no cumple con algunos de los ítems de la Disposición ANMAT N° 1930/95, considerados imprescindibles y necesarios.

Que DIATER S.A. se encuentra habilitada como ELABORADORA Y FRACCIONADORA DE ALERGENOS BAJO LA FORMA DE LIQUIDOS E INYECTABLES CON ESTERILIZACION FINAL E IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE MATERIAS PRIMAS PARA ALERGENOS en los términos de las Resoluciones N° 145/98 y 102/98.

Que a fs. 2/12 obra agregado el informe elaborado por el Servicio de Reactivos de Diagnóstico del precitado Organismo, revelándose los siguientes incumplimientos a la normativa vigente DISP. ANMAT N° 1930/095 según acta de inspección: 1) las Materias primas carecían de rótulos de laboratorio no asignándose número de registro ni pudiéndose determinar su estado (cuarentena, aprobado y/o rechazado) ni si las mismas habían sido muestreadas. Tampoco podía relacionarse unívocamente la intervención del Laboratorio de control de calidad incumplimiento de ítems 12.14 Imprescindible y 12.17 Necesario. Disp. ANMAT 1930/9; 2) no eran realizados todos los ensayos físicos químicos correspondientes a agua potable incumplimiento de ítems 5.A.6 Y 5.A.7A Necesarios Disp. ANMAT 1930/95, 3) no eran realizados todos los controles bacteriológicos para el agua potable, purificada y para inyectables: incumplimiento de ítems 5.A.7A, 5.B.1.9A y 5.C.9A todos Necesarios Disp. ANMAT 1930/95; 4) No eran realizados todos los controles físicos químicos exigidos para el agua purificada incumplimiento de ítems 5.B.1.8A y 5.B.1.9A Necesarios Disp. ANMAT 1930/95; 5) al momento de la inspección el laboratorio no poseía un equipo o sistema diseñado calificado y verificado para prevenir la contaminación microbiana y la formación de endotoxinas bacterianas para la planta de tratamientos y obtención de agua calidad inyecyable. No eran relacionados controles de piretógenos. Incumplimiento de ítems 5. C.1 Imprescindible y 5.C.17A Necesario Disp. ANMAT 1930/95; 6) no contaba con fórmulas patrón. Incumplimiento de ítems 6.A.1.1. Imprescindible Disp. ANMAT 1930/95; 7) La documentación presentada como órdenes de

producción no contaba, entre otros puntos, con los respectivos dobles controles en cada paso crítico. Incumplimiento de ítems 6.A.2.3, 6.A.2.4, 6.A.2.6, 6.A.2.7. y 6.A.2.8. todos Necesarios Disp. ANMAT 1930/95; 8) no dispone de registros de calibración de balanzas. Incumplimiento de ítem 6.B.5 Necesario 9) no dispone de normativas de limpieza del sector de pesadas. Incumplimiento de ítem 6.B.2 Necesario Disp ANMAT 1930/95; 10) No disponía de procedimientos de limpieza para los equipos utilizados en producción Incumplimiento de ítem 6.A.1.6. recomendable Disp. ANMAT 1930/95; 11) no existían instrucciones adecuadas para rótulos y embalar el producto y condición de conservación. Incumplimiento de ítem 6.A.1.13 Necesario Disp. ANMAT 1930/95; 12) Los equipos no poseían rótulos que indicaran su estado. Incumplimiento de ítems 6.A.1.15 y 6.C.2.35 todos Necesarios Disp. 1930/95; 13) los inspectores observan que el laboratorio no poseía un flujograma de circulación del personal con ropa de planta. Por ejemplo el personal del sector de siembra en la vestimenta utilizada para esos fines circulaba por una oficina, como así también se observó la salida del personal de planta con ropa de trabajo a la calle. Incumplimiento de ítems 6.C.2.13 y 6.C.2.26 ambos Necesarios Disp. ANMAT 1930/95; 14) no disponía de especificaciones ni métodos analíticos validados para el control de todas las materias primas, material de envase y empaque y productos terminados. Incumplimiento de ítems 12.14, 12.15, 12.16, todos Necesarios Disp. ANMAT 1930/95; 15) las operaciones de producción no se encontraban claramente escritas ni definidas. Incumplimiento de ítem 13.8 Necesario Disp. ANMAT 1930/95; 16) no existía un programa de verificación documentado para los ciclos de esterilización por calor húmedo y por calor seco. Incumplimiento de ítems 13.15 y 13.16 ambos Necesarios Disp. ANMAT 1930/95;

Que el laboratorio procedía al secado de plantas de diferentes especies en el patio de la estructura y en el área asignada por planos para acondicionamiento dependiendo dicha operatoria del clima. Se consideró en base a lo expuesto la dificultad por parte del laboratorio para minimizar la posibilidad de contaminación cruzada entre una especie de polen con otra.

Que los inspectores informaron a la firma que el establecimiento debía contar con un sistema que asegurara la no contaminación cruzada, respecto de lo cual el Dr. Barata, jefe de producción, manifestó que dicha operatoria era exclusivamente a los efectos de realización de pruebas para verificar si era posible la obtención de pólenes y que en caso de obtenerlos previo control de calidad se normalizaría todo el proceso.

Que en virtud de todo lo detectado los inspectores actuantes comunicaron con fecha 07/10/02 al laboratorio que hasta que no cumpliera con las prescripciones previstas por la Disposición 1930/95 y 102/99, no se encontraba en condiciones para elaborar ningún producto involucrado en la habilitación otorgada, indicándosele además que debía informar por escrito la fecha de reinicio de sus actividades productivas reservándose al ANMAT el derecho de presenciar o no dicho acto.

Que según surge del acta 1424/02 el Dr. Barata, indicó que la obtención de los pólenes era en calidad de lotes pilotos, y que todo lo demás hallado en planta, eran considerados productos intermedios, que se encontraban a la espera de la continuación del proceso para llegar a lo que determinaban producto terminado según solicitud de los profesionales médicos.

Que con respecto a lo expuesto en el párrafo anterior, se le aclaró que todo producto elaborado en calidad de lotes pilotos y/o graneles debían ser elaborados bajo estrictas condiciones de igualdad con lote a comercializar.

Que asimismo y teniendo en cuenta las normativas que rigen la forma farmacéutica inyectable y soluciones orales, los inspectores indicaron que ningún granel de los hallados cuyos listados quedaron como anexos XIII, XVII y XVIII podían ser utilizados en la elaboración de productos alergénicos para formas farmacéuticas inyectables, soluciones orales y para prick test.

Que con fecha día 30 de diciembre de 2002, se cita a la Directora Técnica en el INAME a efectos de notificarle que como resultado del retiro de muestra de concentrados de suspensiones bacterianas utilizadas en inmunoterapia realizado en DIATER S.R.L. según

OI N° 1840/02, se observó que los viales de Klebsiella Lote 020111, Streptococcus faecalis Lote 02109, Pseudomona aeruginosa Lote 0201120 y Escherichia coli Lote 020904 elaborados por DIATER S.R.L. presentaban partículas de color negro y diferentes tamaños.

Que también se le comunicó que por Orden N° 1901/02 fue inspeccionado un establecimiento domiciliado en la calle Uriburu 774 en el que se elaboraban vacunas de alérgenos o extractos alérgénicos de uso humano.

Que durante dicho procedimiento los inspectores actuantes constataron que las vacunas referidas en el párrafo precedente eran elaboradas a partir de concentrados de alérgenos adquiridos a proveedores externos entre ellos DIATER S.R.L. retirándose los siguientes viales, todos de Diater SRL: 1 vial de alérgeno gramíneas Lote 951017 Vto. 10/03, 1 vial de alérgeno comp+quenop. Lote 74391 y 745-42 Vto. 10/03, 1 vial de alérgeno árboles Lote 950721 Vto. 10/03, 1 vial de alérgeno gato Lote 920605 Vto 10/03, 1 vial de alérgeno perro Lote 950317 Vto. 10/03, 1 vial de alérgeno Polvo de Casa Lote 0203314. Vto 10/03, 1 vial de alérgeno Hongos A Lote 768220 Vto 10/03 y la factura de venta correspondiente: Factura de Diater S.R.L. N° 001-00000102 de fecha 7 de octubre de 2002.

Que oportunamente DIATER S.R.L. informó no haber comercializado productos intermedios, graneles ni terminados y que nunca había llegado a la etapa de concentración por no disponer de Área Limpia validada ni calificada.

Que respecto de este punto la Directora técnica manifestó desconocer la elaboración y comercialización de concentrados por DIATER S.R.L. ya que durante su presencia sólo habrían sido llevados a cabo los pasos de extracción hasta la liofilización no llegándose a la filtración esterilizante para la obtención del concentrado.

Que en consecuencia se le ordenó el recupero de todo producto intermedio, granel o terminado, comercializado, distribuido y aún entregado en calidad de muestras por haber sido elaborados sin observancias de Buenas Prácticas de Fabricación de control según normas vigentes en materia de medicamentos.

Que con fecha 31 de enero de 2003 DIATER S.R.L. mediante Nota N° 386 formula ante el INAME las aclaraciones solicitadas por acta de entrevista de fecha 30/12/2002.

Que los fundamentos empleados no resultan verídicos atento que se ha acreditado que dicho establecimiento realizó etapas productivas en ausencia y desconocimiento del Director Técnico habiendo entonces incurrido en Incumplimiento del ítem 1.3 Imprescindible Disp. 1930/95 además de los descriptos anteriormente.

Que analizado el recupero de productos ordenados por acta entrevista, se evidencia que habrían sido entregados como productos terminados Prick test en calidad de muestras a diferentes médicos y otros productos, ya sea en solución o en polvo, sin indicar de en que calidad habrían sido entregados.

Que posteriormente y según OI 111/03 verificó que Diater S.R.L. había elaborado concentrados listos para ser diluidos (entregados en aproximadamente 40000PNU).

Que analizadas las muestras de suspensiones bacterianas retiradas por OI N° 111/03 según Certificados N° 117/03, 118/03, 119/03 y 120/03 se verificó que: 1) el Certificado 117/03- correspondiente al producto Suspensión bacteriana Klebsiella pneumoniae, no cumplía el ensayo de esterilidad ni el Examen visual: por presencia de partículas negras en suspensión, 2) el certificado 118/03, correspondiente al producto: Suspensión bacteriana Streptococcus faecalis, no cumplía el ensayo de esterilidad ni el Examen visual: presencia de partículas negras en suspensión, 3) el certificado 119/03, correspondiente al producto: Suspensión bacteriana Pseudomona aeruginosa, no cumplía el ensayo de esterilidad ni el Examen visual: presencia de partículas negras en suspensión; 4) el certificado 120/03-, correspondiente al producto suspensión bacteriana Escherichia coli, surge que no cumplía el Examen Visual: presencia de partículas en suspensión.

Que habiendo sido Informada la Directora técnica, se le solicitó presentar en el INAME las órdenes de fabricación de dichos productos.

Que de su evaluación se constató que los productos habrían sido elaborados por el

establecimiento Diater S.R.L. antes de haber sido habilitado por esta Administración.

Que en dichas órdenes de fabricación o registro de lote no se encontraba indicado que los productos requerían una esterilización final tal como fuera afirmado por Diater SRL en la nota N° 386 del 31/01/2003.

Que por el contrario, conforme a la descripción de pasos de dichas órdenes de fabricación resulta claro que las suspensiones bacterianas retiradas por el INAME debían resultar estériles (punto 12: paso de autoclavado, punto 13- centrifugación, punto 14: dilución, punto 15: control de esterilidad).

Que posteriormente, se realizó una nueva inspección, OI N° 34/03. con el objeto de constatar 1) el proceso de elaboración del concentrado de polvo de *Aspergillus niger* según cronograma presentado por el laboratorio mediante nota 4946 y 2) el cumplimiento efectivo a la norma vigente sobre Buenas prácticas de fabricación y control.

Que a partir de dicho procedimiento se concluyó que el cronograma presentado había sido modificado.

Que en cuanto al control de calidad del primer lote de producción la fecha prevista fue modificada en diversas oportunidades por problemas internos de la empresa posponiéndose para los días 24/01/01 y 27/01/03 (Nota 215 del 17 de enero de 2003).

Que respecto de la producción presenciada se verificó que el proceso fue iniciado con un cultivo de hongos identificado como 02 10 14 incubada durante 21 días e inactivada en fecha 4/11/02 no habiéndose determinado el tiempo máximo que podría transcurrir entre la inactivación y el uso del material; No existían registros que certificaran el origen e identificación de la cepa, programa de repiques y mantenimiento de cepas, registro de controles según lo indicado en la fórmula patrón después de la inactivación y antes de la obtención de la masa alergénica.

Que en este aspecto, entre los controles a ser realizados se encontraba citado el de las Pruebas bioquímicas -hongos levaduriforme- las funcionarias dejaron constancia en actas que *Astergillus niger* no era un hongo levaduriforme.

Que en los pasos indicados en la fórmula patrón no se había definido el material a utilizar ni los puntos de toma de muestra donde se describían controles en proceso constatándose que al momento de tener que realizar los mismos no existía acuerdo entre el jefe de producción y el jefe de control de calidad.

Que en la referida oportunidad en que retiraron muestras durante el proceso, éste fue continuado sin esperar los resultados de dichos controles;

Que algunos pasos de la fórmula patrón resultaban confusas o ambiguas, describiéndose dos opciones para continuar la elaboración no estando establecido el requerimiento para la utilización de uno u otro y no exhibiéndose registro que permitieran demostrar que de ambos procesos resultaran materiales de similar calidad.

Respecto de los controles de calidad se verificó que los métodos no habían sido puestos a punto por lo que las especificaciones escritas resultaban ser sólo datos teóricos los que tampoco se ajustaban a la realidad de lo requerido al momento de la inspección (en el caso de la cuantificación de hexosas la especificación indicaba 6% mientras que el responsable de control de calidad y la dirección técnica informaron que el valor esperado era en realidad de 60% ó 75% a 95%).

Que finalmente el responsable de control de calidad informó que era la primera vez que efectuaba controles completos sobre este tipo de productos.

Que en cuanto a los ensayos de aflatoxinas que debían ser realizados según la especificación, el responsable informó que dicho ensayo no iba a ser realizado hasta no tener un número de muestras tal que justificara la apertura del kit para control de alimentos recientemente adquiridos y que a la fecha no había sido validado.

Que con relación a los incumplimientos que surgen de la O.I. OI 1424/02, se observó que había sido implementado el rotulado de materias primas pero no se habían implementado las técnicas de control de calidad para las mismas (fueron presentados protocolos de control de calidad realizados en terceros).

Que fueron utilizados insumos en cuyos protocolos se encontraban informados los

resultados de todos los ensayos cuando en realidad no habían sido realizados.

Que por otra parte los resultados de los únicos controles realizados habían caído fuera de especificaciones, no obstante los insumos habían sido utilizados igual. Incumplimiento ítem 12.15.1 Necesarios y mantenimiento del incumplimiento del ítem 12.14 Imprescindible. Disp. ANMAT 1930/95;

Que respecto de los controles del agua utilizada en la planta, si bien fueron adquiridos reactivos para control de calidad no fueron implementadas las técnicas correspondientes. Incumplimiento ítems 5.A.6, 5.A.7.A, 5.B.1.8.A, 5.B.1.9.A, 5.C.9.A y 5.C.10.A todos Necesarios que pasan a imprescindibles por reiteración acta anterior. Disp. ANMAT 1930/95;

Que no fueron calibradas las balanzas del área de pesadas.

Incumplimiento ítem 6.B.5. Necesario que pasa a Imprescindible por ser reiteración acta anterior.

Que no se confeccionó un plan de calibración y mantenimiento preventivo de equipos. Incumplimiento ítem 12.13. Recomendable Disp. ANMAT 1930/95;

Que fueron exhibidos algunos procedimientos en redacción para el muestreo de materias primas, pero no para material semielaborado ni para producto terminado. Se redactaron algunos procedimientos para análisis de materias primas pero los mismos no fueron implementados. Incumplimiento de ítems 12.15.1, 12.16.1, 12.17.1, y 12.18.1 todos Necesarios. Disp. ANMAT 1930/95;

Que fueron exhibidos registros de perfil térmico de estufas pero no se efectuó la verificación de funcionamiento del autoclave tipo Chamberlain en el que se esterilizaba el medio de cultivo utilizado en producción. Incumplimiento ítem 13.15 Necesario que pasa a ser Imprescindible por ser reiteración del acta anterior. Disp. ANMAT 1930/95;

Que no existe un programa de estudio de estabilidad del material semielaborado y de producto terminado ni sistema de seguimiento que permita verificar que si se cumplen las condiciones de almacenamiento el producto mantiene su calidad durante su plazo de validez. Incumplimiento de ítems 13.12 y 13.13 Necesarios. Disp. ANMAT 1930/95;

Que el día de comienzo de la elaboración fue observada la presencia de hormigas al ingresar del área de producción. El laboratorio no ha implementado un programa de control de plagas. Incumplimiento ítem 6.C.1.7. Necesario Disp. ANMAT 1930/95; No se han redactado todas las fórmulas patrón. Incumplimiento ítem 6.A.1.1 Imprescindible Disp. ANMAT 1930/95;

Que de la lectura de la única fórmula redactada surge que no se encuentran definidos claramente las operaciones de producción y control. Incumplimiento ítem 13.8 Necesario que pasa a Imprescindible por reiteración acta anterior Disp. ANMAT 1930/95.

Que como consecuencia de los incumplimientos a la norma vigente constatados durante esta última inspección demostraron que DIATER S.R.L., aún no se encuentra en condiciones de elaborar medicamentos.

Que desde el punto de vista sustantivo las irregularidades constatadas configuran la presunta infracción al Art. 2º, al Art. 19º inc. b) de la Ley N° 16.463 y al art. 9º del Decreto N° 150/92 y a la Disposición ANMAT N° 1930/95.

Que desde el punto de vista procedimental, lo actuado por el INAME se encuadra dentro de lo autorizado por el Art. 16º de la Ley N° 16.463, resultando competente la ANMAT en virtud de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92, específicamente en su Art. 10º inc. q).

Que las medidas aconsejadas por el organismo actuante -a) clausurar preventivamente a la firma DIATER S.R.L. para la elaboración de productos alergénicos obligatoriamente estériles hasta cumplimentar la reglamentación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control, b) inhibir a DIATER S.R.L. para la producción de productos alergénicos de uso in vivo no obligatoriamente estériles hasta cumplimentar la reglamentación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control y c) prohibir la comercialización y uso de los productos alergénicos y extractos alergénicos en forma de polvos, liofilizados, líquidos concentrados, prick test o concentrados de suspensiones

bacterianas elaborados o fraccionados por DIATER S.R.L. por haber sido elaborados sin cumplir con las pautas de la Disposición ANMAT N° 1930/95 y d) instruir el sumario correspondiente- son medidas preventivas autorizadas por el Decreto N° 1490/92 en su Art. 10° inc. r), y que resultan razonables y proporcionadas con la presunta infracción evidenciada.

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 N° 1490/92 y del Decreto N° 197/02.

Por ello:

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

Artículo 1° - Clausúrase el establecimiento de la firma DIATER S.R.L. sito en la calle Belgrano N° 4084, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires para la elaboración de productos alergénicos obligatoriamente estériles hasta cumplimentar la reglamentación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

Art. 2° - Inhíbese a la firma DIATER S.R.L. para la producción de productos alergénicos de uso in vivo no obligatoriamente estériles hasta cumplimentar la reglamentación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

Art. 3° - Prohíbese el uso y comercialización de los productos alergénicos y extractos alergénicos en forma de polvos, liofilizados, líquidos concentrados, prick test o concentrados de suspensiones bacterianas elaborados o fraccionados por DIATER S.R.L. por haber sido elaborados sin cumplir con las pautas de la Disposición ANMAT N° 1930/95.

Art. 4° - Instrúyase el sumario correspondiente a la firma DIATER S.R.L. y a quien resulte ser su Director Técnico como así también a las personas físicas o jurídicas que aparezcan involucradas en punto a determinar la responsabilidad que les pudiere caber por presunta infracción al Art. 2°, al Art. 19° inc. b) de la Ley N° 16.463 y al art. 9° del Decreto N° 150/92 y a la Disposición ANMAT N° 1930/95 y a toda otra norma que pudiere llegar a infringirse.

Art. 5° - Regístrese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación, comuníquese a las autoridades provinciales y a las del Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires, a CAEME, CILFA, CAPEMVeI, COOPERALA, FACAF CAPGEN, CAPROFAC y a la COFA. Dése copia al Departamento de Relaciones Institucionales, pase al Departamento de Sumarios a sus efectos. Cumplido, archívese.

