



NACIONAL



DISPOSICION 3623/1997

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

Salud pública -- Normas de inspección de empresas elaboradoras, importadoras, exportadoras y fraccionadoras de productos para diagnóstico de uso "in vitro" -- Guía de buenas prácticas de fabricación y control para productos de diagnóstico "in vitro" -- Aprobación.

Fecha de Emisión: 28/07/1997; Publicado en: Boletín Oficial 25/10/1999

Artículo 1º - La presente norma será de aplicación en todas las inspecciones que realice el Instituto Nacional de Medicamentos dependiente de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, sin perjuicio del cumplimiento de las normas legales vigentes.

CAPITULO 1. - DE LA INSPECCION

Art. 2º - Las empresas elaboradoras, importadoras, exportadoras y fraccionadoras de Productos para Diagnóstico de uso "in vitro" deberán cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación y Control incluidas en el ANEXO I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma. A los fines de la Inspección de las referidas empresas, el inspector deberá verificar el cumplimiento de los puntos de la Guía de Inspecciones que figura como ANEXO II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

Art. 3º - El Acta de Inspección se confeccionará de acuerdo a los modelos que figuran como Anexo III de la presente Disposición, debiendo describir en forma objetiva las infracciones que se constaten y/o los hechos y circunstancias comprobadas. La misma deberá ser suscripta por los inspectores actuantes, el Director Técnico del establecimiento y/o el Representante Legal o apoderado o en su caso el encargado acreditando el carácter que invoca.

Los representantes de la empresa podrán suscribir el Acta en Disconformidad.

Art. 4º - En caso de constarse infracciones a las normas legales vigentes, relacionadas con determinada partida de producto, la misma será intervenida y se realizará un control analítico de otra partida del mismo producto. De reiterarse la situación se intervendrán todas las partidas del producto inhabilitándose preventivamente la producción. En caso de infracción que involucre a todo el proceso de una o más líneas de productos se inhabilitará preventivamente la producción.

Art. 5º - En casos graves y de emergencia el inspector podrá tomar por sí mismo las siguientes medidas: inhibir la producción, intervenir partidas, intervenir la producción y el producto existente en el establecimiento inspeccionado, decomisar, clausurar preventivamente. La graduación de estas medidas precautorias dependerá de las características del producto y el riesgo sanitario constatado, siempre y cuando sea la única forma de prevenir un daño mayor a la salud o evitar la pérdida de las pruebas de información. Se utilizará una faja amarilla para inhibir sector y roja en casos de clausura preventiva parcial o total del establecimiento conforme al modelo que figura como anexo IV de la presente Disposición.

Art. 6° - En el caso de tomarse alguna de las medidas precautorias indicadas en el artículo precedente deberá comunicarse la misma en forma inmediata al Departamento de Registro de la ANMAT.

Art. 7° - Cuando se juzgue necesario, se procederá a la extracción de muestras de materia prima, de productos en fase de elaboración o terminados, en número de tres, representativas del Lote. Las muestras serán precintadas por medio de sellos o lacres que eviten cambios o substituciones.

De estas tres muestras, una, considerada original, se empleará para el análisis en primera instancia, la segunda, considerada duplicada, se reservará por la autoridad sanitaria nacional para su eventual pericia de control, y la tercera, triplicado, quedará en poder del interesado para que se analice conjuntamente con el duplicado en la pericia de control o para contraverificación.

En el Acta se individualizará el o los productos muestreados, con detalles de su rotulación, etiquetas y atestaciones adheridas al envase; contenido de la unidad; partida y serie de fabricación y fecha de envasamiento y/o vencimiento en su caso, condiciones en que estaba conservado, naturaleza de la mercadería y denominación exacta del material en cuestión, para establecer la autenticidad de las muestras. Dentro de los 3 días de realizado el análisis el Instituto Nacional de Medicamentos, por carta certificada con aviso de retorno, notificará su resultado a la firma propietaria del o de los productos, con remisión de copia del o de los pertinentes protocolos. El interesado, dentro del plazo de 3 días de notificado podrá solicitar, en caso que corresponda, pericia de control, la que se llevará a cabo dentro de los 10 días con la presencia del o los técnicos que designe, quienes suscribirán el protocolo con el funcionario técnico oficial a cargo de la pericia.

El resultado de la pericia de control, será elevado dentro del plazo de cuarenta y ocho (48) horas, para la iniciación del sumario de práctica si correspondiere.

El resultado del análisis se tendrá por válido y se considerará plena prueba de la responsabilidad del imputado, si en el término establecido, no se solicitara pericia de control o habiéndola solicitado no compareciera a ésta.

Art. 8° - Los funcionarios que durante la inspección comprueben la existencia de productos sin autorización y

venta o presuntivamente falsificados, adulterados o alterados, procederán directamente a su intervención como medida precautoria para suspender su circulación y extraerán muestras de los productos intervenidos conforme a lo dispuesto en el artículo anterior.

CAPITULO 2. - ACTUACION POSTERIOR A LA INSPECCION

Art. 9° - De no comprobarse infracciones, el inspector actuante deberá elevar a su superior inmediatamente las actuaciones, quien determinará el curso de las mismas.

Art. 10. - De comprobarse presuntas infracciones, la Dirección deberá recibir en el término de 24 horas de realizada la inspección, la copia del Acta, acompañada de un resumen de lo actuado conjuntamente con el informe del superior inmediato.

Art. 11. - El Director del Instituto Nacional de Medicamentos, iniciará el expediente en un plazo no mayor de 24 horas para FALTAS MUY GRAVES (carátula roja), en un plazo de 48 hs. para FALTAS GRAVES (carátula amarilla) y 72 hs. para FALTAS LEVES (carátula verde).

Art. 12. - En el caso que la infracción constatada implique riesgo para la salud humana o que se hayan tomado las medidas preventivas mencionadas en el Artículo 4°, con excepción de la intervención de partidas, se deberá remitir por fax o en forma personal el Acta de inspección a la Dirección Nacional y a la Dirección de Asuntos Jurídicos de la ANMAT en el término máximo de 12 horas.

Art. 13. - A los efectos de la presente Disposición, debe entenderse por FALTAS MUY GRAVES, aquellas que pongan en riesgo la salud de la población; "FALTAS GRAVES" aquellas, que sin poner en forma inminente en riesgo la salud de la población, pueden en un futuro producir dichos efectos o deteriorar la calidad de los productos en forma significativa, o en el caso de que se comprueben infracciones múltiples, por "FALTAS LEVES", debe entenderse aquellas que no producen los efectos antedichos.

Art. 14. - Regístrese; comuníquese a quien corresponda. Publíquese en el Boletín Informativo, cumplido, archívese PERMAMENTE.

ANEXO I

GUIA DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION Y CONTROL PARA PRODUCTOS DE DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO"

Sumario

Introducción.

Definiciones.

Capítulo 1 - Consideraciones generales

Capítulo 2 - Personal

Capítulo 3 - Plantas y edificios

Capítulo 4 - Equipos

Capítulo 5 - Higiene

Capítulo 6 - Documentación

Capítulo 6A - Manual de producción

Capítulo 6B - Documentación de lotes

Capítulo 7 - Archivo de registros y muestras

Capítulo 8 - Producción

Capítulo 8A - Procedimientos de proceso

Capítulo 8B - Materias primas

Capítulo 8C - Productos intermedios y productos a granel

Capítulo 8D - Productos terminados

Capítulo 8E - Embalaje y rotulación

Capítulo 9 - Control y/o Garantía de Calidad

Capítulo 10 - Estudios de estabilidad

Capítulo 11 - Autoinspección y auditoría de calidad

Capítulo 12 - Almacenamiento y distribución

Capítulo 13 - Reclamos y desvíos de calidad

Capítulo 14 - Retiros del mercado

Capítulo 15 - Materiales rechazados

Capítulo 16 - Devoluciones

"VERIFICACION DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION Y CONTROL EN ESTABLECIMIENTOS DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO USO 'IN VITRO'

En el caso de aquellas empresas que elaboren, exporten, importen, fraccionen y/o comercialicen productos conteniendo materiales radioactivos, deberán cumplimentar, además de los requisitos expuestos en este documento, aquellos exigidos por el Organismo Fiscalizador de Radioisotopos, en lo que hace al licenciamiento de instalaciones y habilitación de profesionales.

DEFINICIONES

Las definiciones siguientes se aplican a los términos utilizados en esta Guía. Pueden tener significados diferentes en otros contextos.

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

CALIDAD: Que tiene la efectividad y estabilidad adecuadas para el uso al que está destinado, de acuerdo con los parámetros establecidos.

CONTAMINACION CRUZADA: Contaminación de una materia prima o de un producto, con otro material o producto.

CONTROL Y/O GARANTIA DE CALIDAD: Conjunto de medidas diseñado para asegurar

y verificar, en todo momento, que los lotes de productos cumplen la calidad preestablecida.
CONTROL DURANTE EL PROCESO: Controles realizados durante la producción con el objeto de monitorear y, si fuese necesario, ajustar el proceso con el objeto de asegurar que el producto cumpla con sus especificaciones. El control ambiental o del equipo puede ser considerado también como parte de un control de proceso.

CUARENTENA: Mantenimiento del producto (materia prima, intermedio, producto terminado, material de empaque, etc.) en aislamiento, a la espera de una decisión acerca de su uso o rechazo.

DEVOLUCIONES: Devolución al fabricante o distribuidor de un producto, por estar en desacuerdo con las especificaciones, condiciones comerciales u otros motivos.

ESPECIFICACIONES: Descripción de requisitos que deben cumplir los productos y materiales empleados, y/u obtenidos durante la fabricación.

ESTERIL: Ausencia de organismos vivos.

ETAPAS FINALES: Pasos que completan la fabricación, tales como purificación (si corresponde), filtración, secado, molienda, tamizado, mezclado, envasado y etiquetado.

FABRICACION: Proceso que involucra transformación tecnológica de materias primas (insumos) para dar un producto terminado de características propias y diferentes.

FECHA DE REANALISIS: Fecha más allá de la cual, un lote de un producto, intermedio o materia prima, no puede ser usado sin un adecuado reanálisis previo.

FRACCIONAMIENTO: Todas las operaciones que implican transformar un producto a granel en producto terminado, incluyendo el envasado y rotulado.

LOTE O PARTIDA: Cantidad de producto producido en un ciclo de fabricación, cuya característica esencial es la homogeneidad.

MANUAL DE PRODUCCION: Un documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas a emplear, con sus respectivas cantidades, que incluye una descripción de los equipos, procedimientos y precauciones requeridas para producir y envasar una cantidad determinada de un producto y las instrucciones y controles que deberán cumplirse durante el proceso.

MATERIA PRIMA: Sustancia activa o no, empleada en la fabricación de productos; puede formar parte (inalterada o modificada) del producto final o desaparecer durante el proceso.

MATERIAL DE EMBALAJE: Cualquier material empleado para el fraccionamiento y empaque de productos diagnósticos "in vitro". Los materiales de embalaje pueden ser primarios o secundarios según tengan o no contacto directo con el producto.

NUMERO DE LOTE: Cualquier combinación de números y/o letras a través de la cual se puede rastrear la historia completa de la fabricación de ese lote de producto.

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

PERSONA AUTORIZADA: Es toda persona calificada con responsabilidad asignada fehacientemente para llevar a cabo una o más funciones.

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

PRODUCTO A GRANEL: Todo producto terminado antes de su fraccionamiento y embalaje definitivo.

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

PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO": Son aquellos reactivos, instrumentos, y sistemas, junto con las instrucciones para su uso que contribuyan a efectuar una determinación, cuali, cuanti, o semicuantitativa en una muestra biológica y que no sean ingeridos, inyectados o inoculados a seres humanos y que son utilizados únicamente para proveer información sobre especímenes extraídos del organismo humano.

PRODUCTO INTERMEDIO O SEMIELABORADO: Todo material parcialmente procesado que debe ser sometido a pasos posteriores de manufactura antes de convertirse en un producto.

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

especificaciones.

PRODUCTO TERMINADO: Producto que ha cumplido con todas las etapas de fabricación incluyendo su embalaje final.

RECUPERACION: Adición del total o parte de lotes anteriores de calidad comprobada a otro lote, en una etapa definida de fabricación.

REGISTROS: Documentos escritos que proveen la historia de cada lote de producto y que acrediten la ejecución de procedimientos o acciones relacionados con su fabricación y destino.

REPROCESAMIENTO: Reproceso de un producto de calidad inaceptable, a partir de una etapa definida de producción, de forma que su calidad se torne aceptable como consecuencia de una o más operaciones adicionales.

ROTULO: Identificación impresa, litografiada, pintada, grabada a fuego, a presión o calcada, aplicada directamente sobre recipientes, contenedores, envoltorios o cualquier otro protector del envase primario y del embalaje secundario si lo hubiere. Los rótulos deben tener dimensiones adecuadas, deben ser de fácil lectura y comprensión por el usuario y deben estar colocados tanto en el embalaje primario como en el embalaje secundario, si lo hubiere.

VALIDACION: Acción documentada de probar que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema, conduce realmente a los resultados esperados.

CAPITULO 1

Consideraciones generales

1.1. El fabricante debe elaborar los productos de forma tal que pueda asegurarse que los mismos son adecuados para la finalidad pretendida y pueda garantizar, en base a políticas preestablecidas, que están de acuerdo con los requisitos de calidad, identidad, seguridad y pureza que se derivan de políticas específicas de calidad.

La política de control y garantía de calidad, y los conceptos de "Buenas Prácticas de Fabricación", están interrelacionados. Estos conceptos han sido descritos para enfatizar sus relaciones y su importancia fundamental para la producción y control de los productos.

1.2. El fabricante debe asumir la responsabilidad por la calidad del producto que produce. Solo él puede evitar errores y prevenir desvíos ejerciendo un cuidado adecuado, tanto en sus procedimientos de fabricación como en los de control.

Debe presentarse una evidencia completa del cumplimiento de las "Buenas Prácticas de Fabricación" a partir de la etapa en la cual el proceso, la materia prima o el intermedio utilizado, tienen una influencia crítica en la calidad del producto final. Esta etapa debe ser determinada en cada caso de común acuerdo entre la autoridad competente y el fabricante.

1.3. Las "Buenas Prácticas de Fabricación" delineadas y a seguir, están destinadas a ser aplicadas en los procesos de fabricación (incluidos embalaje y rotulado) utilizados para la obtención de los productos, de manera tal de mantener los estándares de calidad establecidos para los mismos.

1.4. A veces ocurre que varias firmas se complementan en la producción (incluyendo embalado y rotulado) de un producto. Puede ocurrir también que un producto terminado, embalado y rotulado sea reembalado y/o re-rotulado dándole un nombre diferente. Dado que estos procedimientos forman parte de una operación de fabricación, deben estar sujetos a los requerimientos relevantes que se proponen más adelante.

1.5. Las prácticas aquí expuestas están dirigidas a su aplicación en productos, diagnósticos "in vitro" para uso humano.

CAPITULO 2

PERSONAL

2.1. El fabricante debe emplear personal con la calificación y competencia necesarias para la producción y el control y/o garantía de calidad de los productos que elabora. Debe contar con la cantidad adecuada de personal, con una formación profesional, conocimientos técnicos y experiencia práctica apropiados para los trabajos que lleva a cabo.

2.2. El fabricante debe tener una organización definida, representada en un organigrama. Las responsabilidades individuales deben estar claramente definidas, registradas y difundidas, con una adecuada descripción de cargos, de manera de asegurarse que no haya

brechas o superposiciones. Las responsabilidades de cada persona no deben ser tan extensas como para que exista algún riesgo de afectar la calidad.

2.3. Los funcionarios de todos los niveles jerárquicos, deben estar entrenados adecuadamente para las tareas y responsabilidades que se les han asignado.

2.4. Deben tomarse medidas para asegurarse que ninguna persona afectada por una enfermedad contagiosa o con lesiones expuestas en la superficie corporal, participe en alguna etapa de producción que involucre contacto directo con el producto.

CAPITULO 3

PLANTAS Y EDIFICIOS

3.1. Las plantas y edificios, incluida el área de equipos, deben ser de construcción apropiada. Los mismos deben proporcionar un entorno apropiado para las operaciones de fabricación y ser del tamaño adecuado para el uso al que están destinados. Los locales no deben contribuir a la confusión, ni a la contaminación cruzada, real o potencial, de los productos. Su distribución debe proporcionar una secuencia lógica de trabajo.

3.2. Para algunas finalidades especiales, tales como la producción de productos estériles, debe contarse con áreas aisladas y separadas entre sí con sistemas de flujos de aire completamente independientes, diseñados específicamente para estos fines.

3.3. Para mantener condiciones higiénicas de trabajo, los edificios deberán incluir las facilidades adecuadas para el cambio de ropa, lavado y toilette, así como para comer, beber y fumar.

3.4. La iluminación, temperatura, humedad, ventilación y extracción, deben ser adecuadas a fin de no afectar directa o indirectamente, tanto a los productos durante su fabricación y almacenamiento, como al funcionamiento correcto de los equipos.

3.5. Todas las instalaciones deben ser proyectadas de modo de evitar lugares de difícil limpieza.

3.6. Siempre que fuera posible el mantenimiento de las instalaciones debe hacerse fuera del área de fabricación.

CAPITULO 4

EQUIPOS

4.1. Los equipos de fabricación y/o fraccionamiento deben estar diseñados, construidos, ubicados y mantenidos de manera que:

- a) sean apropiados para el uso al que están destinados;
- b) faciliten su limpieza cuidadosa;
- c) minimicen el riesgo de contaminación de productos y recipientes durante la producción;
- y
- d) posibiliten una operación eficiente y, de ser aplicable, confiable y validada.

4.2. Los equipos de producción y/o fraccionamiento y los de control deben ser limpiados, esterilizados si fuera necesario, usados y mantenidos según instrucciones escritas específicas. Antes de comenzar la producción y/o fraccionamiento de otro producto, los equipos multipropósito deberán ser limpiados cuidadosamente y controlado su estado de limpieza, deben guardarse registros apropiados de tales procedimientos.

4.3. De ser necesario, deberá demostrarse que los equipos utilizados para la producción y control, son aptos para llevar a cabo los procesos para los cuales fueron asignados.

4.4. Donde y cuando fuera necesario, debe haber sistemas para medir las variables durante el proceso. Los equipos de medición, registro y control, deberán ser calibrados y controlados a intervalos definidos por métodos apropiados. Deberán guardarse registros de estos controles.

4.5. Los equipos defectuosos deben rotularse inmediatamente como tales y ser reparados o eliminados lo antes posible. El mantenimiento y las reparaciones deberán documentarse.

CAPITULO 5

HIGIENE

5.1. Deben estar disponibles programas escritos de higienización. Los mismos deben incluir procedimientos escritos y validados para limpieza de los locales y equipos, un estándar de calidad para el agua, instrucciones de higiene para la fabricación y el manejo de bienes e instrucciones relativas a la salud, prácticas higiénicas y vestimentas del personal, así como

procedimientos para deshacerse de materiales usados y residuos irre recuperables.

5.2. Estos programas deben implementarse, insistiendo sobre ellos regularmente ante el personal involucrado y enfatizarse especialmente durante el adiestramiento continuo del mismo.

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

5.4. En las áreas de fabricación, no se debe permitir comer, fumar ni realizar prácticas reñidas con la higiene.

CAPITULO 6

DOCUMENTACION

Una buena documentación constituye parte esencial de un sistema de garantía de calidad y, claramente escrita, evita errores de comunicación verbal y permite rastrear la historia del lote.

Las especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones, procedimientos y registros no deben tener errores ni enmiendas no testadas y deben estar disponibles por escrito y firmadas por los responsables que corresponda.

6.A. Manual de Producción

6.A.1. Deben estar disponibles instrucciones escritas que cubran cada etapa de producción y/o fraccionamiento, almacenamiento y control de calidad, y ser actualizadas cuando sea necesario.

6.A.2. Debe haber un Manual de producción donde estén asentados por escrito las fórmulas patrones, materias primas y los materiales de embalaje (calidad y cantidad), así como los procedimientos detallados de producción y control y/o garantía de calidad para cada producto. En lo posible, dicho manual deberá prepararse para un tamaño estándar de lote.

6.A.3. Personal idóneo y calificado en producción y control y/o garantía de calidad, debe ser el responsable del contenido y distribución dentro de la empresa, del Manual de Producción, de las instrucciones y fórmulas patrón. Estas fórmulas deben estar debidamente fechadas y firmadas.

6.A.4. Los Manuales de Producción obsoletos deben eliminarse como documento vigente, pero archivarse como referencia. Las copias de estos manuales deben prepararse de forma tal que se evite cualquier posibilidad de error de transcripción.

6.A.5. Bajo ciertas circunstancias, por ejemplo en los primeros lotes de producción posteriores al desarrollo piloto, el Manual de Producción podría necesitar correcciones. Cualquier corrección debe estar formalmente autorizada y firmada por personal competente. El documento corregido debe ser reemplazado lo antes posible por uno nuevo.

6.B. Documentación de lotes

6.B.1. Para cada lote de producto intermedio o final, debe prepararse un registro de fabricación. El mismo debe contener las partes relevantes de la fórmula patrón y, luego de complementarse durante la producción, los siguientes datos:

- a) nombre del producto o etapa de la fabricación, tamaño y número de lote;
- b) fechas de las diferentes etapas de la producción;
- c) detalles de la producción, incluyendo referencias a los principales equipos utilizados y rendimientos;
- d) el número de lote o número de referencia (o el número del control analítico) de las materias primas y productos intermedios utilizados en la producción;
- e) un registro de los controles de proceso efectuados y de los resultados obtenidos;
- f) detalles de cualquier desvío de la fórmula patrón con su autorización firmada. Cualquier desvío fortuito deberá ser investigado y considerado en relación con la calidad del producto.
- g) cualquier material recuperado y los procedimientos aplicados;
- h) inicialización por los operarios y firma de la persona responsable de las operaciones de producción, consignando la fecha;
- i) todos los registros analíticos relativos al lote o una referencia para acceder a los mismos;
- j) la decisión para la aprobación o rechazo del lote, con la fecha y firma de la persona responsable de dicha decisión; y

k) los registros de fabricación y control deben ser revisados y cualquier divergencia o falla debe ser cuidadosamente investigada. La investigación, de ser necesaria, debe ser extendida a otros lotes del mismo producto o productos que pueden estar asociados a la falla o discrepancia.

Debe realizarse un informe escrito sobre el resultado de la investigación y deben incluirse, en el mismo, las conclusiones y previsiones tomadas.

6.B.2. Cuando las circunstancias requieren un convenio con terceros para el empleo de elementos de producción y/o de control, este hecho debe asentarse en el registro del lote.

6.B.3. La información puede ser registrada mediante sistemas de procesamiento electrónicos, fotográficos u otros medios confiables, pero las fórmulas patrón y los procedimientos detallados de operación rutinaria relativos al sistema en uso, deben estar disponibles y la exactitud de los registros debe ser controlada. Si la documentación se maneja por métodos electrónicos de procesamiento, sólo el personal autorizado podrá modificar la información ingresada en el sistema, debiendo haber un registro de los cambios introducidos. El acceso debe estar restringido por claves de acceso u otros medios y el resultado de la entrada de información crítica debe ser controlado en forma independiente.

Los registros de lotes almacenados electrónicamente deben estar protegidos mediante copias de seguridad en cinta magnética, microfilm, impresión sobre papel u otros medios. Es particularmente importante que, durante su período de conservación, sea fácil el acceso a la información.

CAPITULO 7

ARCHIVO DE REGISTROS Y MUESTRAS

7.1. Los registros deben llevarse de manera tal que permitan rastrear las actividades concernientes a la producción y/o al control y/o garantía de calidad de los productos.

7.2. Los registros y las muestras de referencia de los productos, y donde sea necesario de los productos intermedios, deben conservarse hasta por lo menos un año después del período de validez.

CAPITULO 8

PRODUCCION

Las operaciones de producción deben seguir procesos claramente definidos y deben estar de acuerdo con las "Buenas Prácticas de Fabricación", con el objeto de obtener productos dentro de la calidad especificada.

8.A. Procedimientos de proceso

8.A.1. El proceso debe ser llevado a cabo en concordancia con el Manual de Producción.

8.A.2. Deben definirse las etapas críticas para asegurar la calidad del producto y los procedimientos aplicados deben ser validados.

8.A.3. El proceso debe ser supervisado y ejecutado por personas competentes.

8.A.4. Durante el proceso, los recipientes y equipos importantes deben ser rotulados o identificados en forma inequívoca con el nombre del producto y el número de lote.

8.A.5. Además de la documentación sobre el lote, debe estar disponible la información sobre las actividades diarias en cada departamento involucrado en el proceso.

8.A.6. Toda manipulación de materiales y productos tales como recepción, cuarentena, muestreo, almacenamiento, identificación, movimiento, fabricación, fraccionamiento, embalaje y distribución, deben ser ejecutados de acuerdo a procedimientos o instrucciones escritas, y, cuando sea necesario, registradas.

8.A.7. Los deterioros en los recipientes o cualquier otro problema que pueda afectar la calidad de los materiales, deben ser evaluados, registrados e informados a "Control y/o Garantía de Calidad".

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

8.A.9. Durante toda la fabricación, todos los materiales, productos a granel y equipos principales deben estar etiquetados e identificados en cuanto al producto, el material en proceso, el título cuando corresponda y el número de lote. Cuando corresponda esta indicación, debe mencionarse la etapa de la fabricación.

8.A.10. El acceso a las áreas de fabricación debe restringirse a las personas con permiso específico.

8.A.11. Las instalaciones y/o equipos destinados a la fabricación de productos para diagnóstico "in vitro" no podrán ser usados en la fabricación de otros productos que puedan poner en riesgo la calidad, estabilidad o pureza de los mismos.

8.B. Materias primas

8.B.1. Las materias primas deben ser recibidas, puestas en cuarentena, muestreadas, identificadas, examinadas para verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas, aprobadas o rechazadas, almacenadas, rotuladas y dispensadas para su uso, de acuerdo con instrucciones escritas.

8.B.2. Si algunas materias primas no pueden ser analizadas para su aceptación, por los riesgos potenciales involucrados será aceptable si el lote posee un certificado de análisis provisto por el vendedor, el cual quedará archivado en los registros de control de calidad.

8.B.3. La adquisición de materias primas es una operación importante que requiere un completo y específico conocimiento de los proveedores.

8.B.4. Las materias primas deben ser adquiridas solamente a proveedores aprobados y de ser necesario los datos de los mismos constarán en la ficha de especificaciones. De ser posible se adquirirán directamente al productor.

8.B.5. Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes del proveedor, cada uno debe ser considerado separadamente para su muestreo, análisis y aprobación.

8.B.6. Solamente las materias primas aprobadas por "Control y/o Garantía de Calidad" y que estén dentro de su período de validez, pueden ser usadas para la fabricación de un producto.

8.C. PRODUCTOS INTERMEDIOS Y PRODUCTOS A GRANEL

Los productos intermedios y a granel, cuando fuera necesario, deben ser analizados de acuerdo con las especificaciones y deben ser claramente rotulados, identificados y adecuadamente almacenados. Son también de aplicación a los productos a granel, los ítem 8.B.1, 8.B.3, 8.B.4, 8.B.5, 8.B.6.

8.D. PRODUCTOS TERMINADOS

8.D.1. Cada lote de producto terminado tiene que cumplir las especificaciones establecidas para su aplicación en el respectivo Manual de Producción.

8.D.2. Los productos terminados deben ser mantenidos en cuarentena en las condiciones establecidas por el fabricante hasta su liberación final. Después de su liberación, el producto debe ser almacenado en el sector del depósito de productos terminados en las condiciones establecidas.

8.D.3. Además de las recomendaciones anteriores, los productos terminados estériles deben ser fabricados con las precauciones adecuadas, en las etapas donde el proceso pueda tener influencia crítica en los atributos de calidad del producto terminado.

8.E. Embalaje y rotulación

8.E.1. Los materiales de embalaje para los productos no deben tener efecto perjudicial sobre los mismos, y deben brindar protección adecuada contra influencias externas y contaminaciones potenciales. Deben estar disponibles especificaciones escritas adecuadas.

8.E.2. Debe prestarse atención en todas las etapas para prevenir errores de embalaje. Deben emplearse procedimientos seguros para proteger la calidad del producto cuando se lo embala y para asegurarse que los rótulos que se aplican a los recipientes, son los correctos.

8.E.3. Debe prestarse especial atención al manejo de los materiales impresos. Estos deben ser almacenados de manera segura, impidiendo el acceso a los mismos de personas no autorizadas.

8.E.4. Los embalajes deben estar claramente identificados con la siguiente información:

- a) nombre del producto;
- b) uso y fin al que está destinado, si es necesario;
- c) número de lote;
- d) fecha de vencimiento o de reanálisis, si están especificadas;
- e) advertencias; si se requieren;
- f) condiciones de almacenaje, si están especificadas; y

g) nombre del fabricante y del proveedor si correspondiere.

8.E.5. Los materiales de embalaje, primario y secundario fuera de uso deben ser retirados del stock y este hecho debe ser debidamente documentado.

CAPITULO 9

CONTROL Y/O GARANTIA DE CALIDAD

La función de control y/o garantía de calidad no se limita solamente a las operaciones de laboratorio sino que debe involucrarse en las actividades y decisiones que puedan afectar la calidad del producto.

9.1. Cada fabricante, fraccionador o importador, cuando corresponda, debe tener una unidad de control y/o

garantía de calidad independiente cuyo responsable debe responder directamente a la administración superior de la empresa. Entre sus deberes principales, la unidad de "Control y/o Garantía de Calidad" debe:

a) Aprobar:

I. Las especificaciones y métodos de análisis para materias primas, productos intermedios, materiales de embalaje y productos terminados;

II. Especificaciones y metodología analítica de control durante el proceso;

III. Los procedimientos de muestreo;

IV. Las instrucciones referidas a sanidad e higiene;

V. Los procedimientos de reproceso para lotes rechazados o materiales recuperados; y

VI. Otras instrucciones relacionadas con la calidad del producto.

b) Ser responsable de la liberación o rechazo de materias primas, de productos terminados, de materiales de embalaje, y, si se requiere, de productos intermedios;

c) Asegurar el control y el seguimiento de la estabilidad de los productos;

d) Ser responsable de la investigación de reclamos y devoluciones relacionados con la calidad de los productos.

9.2. Todo fabricante, fraccionador o importador, cuando corresponda debe contar con un laboratorio de control y/o garantía de calidad propio. El laboratorio debe tener personal suficiente y calificado y estar equipado para realizar todos los ensayos de control de calidad necesarios. Los ensayos deben ser hechos de acuerdo a procedimientos escritos y validados. Los instrumentos deben ser calibrados a intervalos adecuados; los reactivos deben ser de calidad apropiada.

9.3. Cuando las circunstancias requieran el uso de laboratorios externos, tal hecho debe estar asentado en los registros analíticos.

9.4. El personal de "Control y/o Garantía de Calidad" debe tener libre acceso a las tareas de producción para muestreo y verificaciones.

9.5. La siguiente documentación vinculada al sector "Control y/o Garantía de Calidad" debe estar fácilmente disponible en el sector:

- Especificaciones;

- Procedimientos de muestreo;

- Métodos de análisis y registros (incluyendo las hojas de cálculo o cuadernos de anotaciones);

- Protocolos y/o certificados analíticos;

- Registro del monitoreo ambiental donde fuera especificado;

- Registro de validación de métodos cuando corresponda; y

- Procedimientos y registro de calibración y manutención de instrumentos y equipos.

9.6. La documentación de "Control y/o Garantía de Calidad" correspondiente a un lote, debe ser mantenida por el lapso de un año con posterioridad al período de validez.

9.7. El muestreo debe ser realizado de acuerdo a procedimientos escritos aprobados que describan:

- El método o criterio del muestreo;

- Equipos de muestreo y elementos de protección personal cuando fueran necesarios;

- Tamaño de la muestra;

- Instrucciones para la subdivisión de la muestra en caso necesario;

- Tipo y condiciones del envase a utilizar;

- Identificación de las unidades muestreadas;
- Precauciones especiales a tener en cuenta con relación al muestreo de materiales estériles o nocivos;
- Instrucciones para la limpieza y almacenamiento de los elementos de muestreo;
- Condiciones de almacenamiento de las muestras; y
- Destino de las muestras sobrantes.

9.8. Las muestras de retención para referencia futura deben:

- Tener etiqueta adecuada identificando su contenido, número de lote, fecha de muestreo y número de análisis.
- Tener la cantidad suficiente para permitir como mínimo, la realización de tres análisis completos.
- Las muestras de productos terminados deben ser mantenidas en envases lo más semejantes posible al envase de venta y ser almacenadas en las condiciones especificadas.

9.9. Tiempo de almacenamiento de las muestras para referencia futura:

- Muestras de materias primas: como mínimo hasta finalizar el lote (excepto solventes, gases y agua).
- Muestras de productos intermedios: deben ser mantenidas, como mínimo, hasta la aprobación del producto terminado.
- Muestras de productos terminados: deben ser mantenidas hasta la fecha de expiración del mismo.

CAPITULO 10

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

10.1. Debe establecerse un programa escrito de ensayos de estabilidad para los productos terminados. Deben seguirse planes y métodos analíticos indicadores de estabilidad.

10.2. Las muestras de los productos sometidos al estudio de estabilidad deben almacenarse en embalaje original

como los usados para su comercialización, a temperatura ambiente o a la recomendada para su conservación y también en condiciones que aceleren su envejecimiento.

CAPITULO 11

AUTOINSPECCION Y AUDITORIA DE CALIDAD

11.1. Para mantener una estricta conformidad con las "Buenas Prácticas de Fabricación" y con todos los procedimientos de fabricación y controles prescritos, es recomendable que la empresa designe a un experto o equipo de expertos para que realicen inspecciones periódicas de sus procedimientos generales de producción y/o fraccionamiento y control. Tales expertos deberán ser tan independientes como fuera posible de los procedimientos de producción y control que inspeccionen.

11.2. El objeto de las autoinspecciones es evaluar el cumplimiento por el fabricante o fraccionador de las "Buenas Prácticas de Fabricación" en todos los aspectos de la producción y del "Control y/o Garantía de Calidad". El programa de autoinspección debe estar diseñado para detectar cualquier defecto en la implementación de las "Buenas Prácticas de Fabricación" y para recomendar las acciones correctivas adecuadas. Los procedimientos y registros para la autoinspección deben estar documentados y debe haber un efectivo programa de seguimiento. Las autoinspecciones deben realizarse en forma rutinaria, y podrán, adicionalmente, efectuarse en ocasiones especiales, por ejemplo en casos de retiros del mercado, rechazos repetidos, o cuando se anuncia una inspección por parte de las Autoridades Sanitarias. Puede ser útil suplementar las autoinspecciones con auditorías de calidad, que consisten en un examen y evaluación de todo o parte de un sistema con el objeto específico de mejorarlo. La auditoría generalmente es realizada por especialistas externos o independientes o por un equipo designado por la gerencia para tal fin. Las autoinspecciones y las auditorías deben quedar registradas.

CAPITULO 12

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

12.1. Los productos para diagnóstico "in vitro" deben ser almacenados en las condiciones establecidas por el fabricante en base a estudios de estabilidad.

12.2. El sistema de distribución debe operar de forma tal que se despachen en primer lugar,

salvo razones justificadas, los lotes más antiguos. Las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, etc.) deben ser compatibles con las requeridas para el producto y coincidir con las indicadas en el rótulo del mismo. Para aquellos productos que requieran de condiciones de almacenamiento especiales (temperatura y/o humedad controladas) debe contarse con áreas equipadas para mantener tales condiciones y llevar los registros correspondientes.

12.3. Deben mantenerse registros sobre la distribución de cada lote de un producto para facilitar, si fuera necesario, el retiro del mercado del lote, según procedimientos escritos.

Los mismos deben contener:

- Nombre y dirección del destinatario;
- Número de lote, cantidad y fecha de provisión.

CAPITULO 13

RECLAMOS Y DESVIOS DE CALIDAD

13.1. El fabricante, fraccionador o importador, debe tener instrucciones escritas para tratar los reclamos y defectos relativos a la calidad de los productos.

13.2. Todas las acciones necesarias deben efectuarse rápidamente. Los reclamos deben ser investigados a fondo y todos los hechos deben quedar registrados.

13.3. El fabricante debe tener un sistema que le permita investigar todos los productos que puedan haber sido afectados por un error repetitivo o una falla en los procedimientos de la empresa.

13.4. Todo reclamo referente a desvío de calidad del producto deberá ser registrado e investigado. El responsable de "Control y/o Garantía de Calidad" debe estar involucrado en el estudio de estos problemas y los registros deben incluir la siguiente información:

- Nombre del producto;
- Número de lote/partida;
- Nombre del reclamante;
- Motivo del reclamo;
- Respuesta al reclamo.

13.5. Todas las decisiones y medidas tomadas como consecuencia de un reclamo, deben ser registradas, firmadas, fechadas y anexadas a los registros del lote correspondiente.

CAPITULO 14

RETIROS DEL MERCADO

Se debe disponer de un sistema capaz de retirar pronta y eficientemente del mercado, de ser necesario, productos que presenten desvíos de calidad o se sospeche de la calidad de los mismos.

14.1. Debe ser designada una persona responsable para coordinar y ejecutar los procedimientos sobre retiros del mercado, con suficientes recursos para lograr este resultado con adecuado grado de urgencia.

14.2. Deben existir procedimientos escritos apropiados y actualizados para proceder a cualquier actividad de retiro.

14.3. La persona responsable de los retiros debe tener fácil acceso a los registros de distribución.

14.4. Los productos retirados deben ser identificados y almacenados en áreas separadas y seguras hasta la resolución de su destino.

CAPITULO 15

MATERIALES RECHAZADOS

El fabricante o fraccionador debe tener instrucciones escritas con respecto al destino final de los materiales rechazados, ya sean materias primas, productos intermedios, materiales de embalaje o productos terminados, según corresponda. Los materiales rechazados deben ser identificados claramente como tales y almacenados en forma controlada mientras esté pendiente su destrucción, reprocesado o devolución a los proveedores.

CAPITULO 16

DEVOLUCIONES

16.1. Los productos devueltos del mercado por cualquier motivo, deben ser reanalizados.

16.2. Si el producto devuelto está dentro de su plazo de validez, de acuerdo a los resultados analíticos, se le puede dar los siguientes destinos:

- Reembalaje y venta;
- Incorporación al proceso de fabricación de acuerdo a procedimientos escritos;
- Reproceso para su recuperación; y
- Destrucción de acuerdo con procedimientos registrados.

16.3. Cualquier decisión adoptada referente a devoluciones debe ser registrada y aprobada por personal autorizado. La documentación correspondiente debe ser anexada al registro del lote.

16.4. Productos devueltos por estar fuera de su plazo de validez deben ser destruidos y el procedimiento empleado debe estar registrado.

ANEXO II

Para consultar el/los anexo/s dirigirse al Boletín Oficial , Suipacha 767 planta baja.

