

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ESPECIALIDADES MEDICINALES

Disposición 3527/2011

Prohíbese el uso y comercialización en todo el territorio nacional de determinados productos.

Bs. As., 17/5/2011

VISTO los Expedientes Nros. 1-47-1110-305- 11-5 y 1-47-1110288-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que con motivo de una Inspección Programada de Establecimiento Elaborador sobre cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de Especialidades Medicinales —según O.I. N° 517/11, cuya Acta obra a fs. 16/39 del expediente N° 1-47-1110- 305-11-5— los días 12, 13, 14, 15 y 20 de abril del corriente inspectores del Instituto Nacional de Medicamentos —INAME— (en adelante “los inspectores” o “la comisión”) concurren a la sede de la firma BIOCONTROL S.A., sita en la calle Fraga 1504 de la Ciudad de Buenos Aires.

Que la firma BIOCONTROL S.A. se encuentra habilitada ante esta Administración Nacional como “ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE COMPRIMIDOS, QUE NO CONTENGAN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTAMICOS, NI CITOSTATICOS NI HORMONALES; IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES”, según Disposiciones ANMAT Nros. 2211/99, 3316/99 y 6305/99, Certificado de Inscripción de Establecimiento de fecha 29 de noviembre de 1999, Legajo N° 7261.

Que durante dicha inspección se detectaron deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación aprobadas por Disposición ANMAT N° 2819/04, clasificadas como críticas y mayores según la Disposición ANMAT N° 2372/2008 Anexo II, las que fundamentan las medidas aconsejadas por el INAME, y se encuentran detalladas en el Acta de Inspección obrante a fs. 16/39 suscripta por la Directora Técnica de Biocontrol S.A., lo que se desarrollará más adelante.

Que asimismo en el marco de la mencionada inspección se detectaron numerosos incumplimientos respecto del producto “SUCROX IV COMPLEX”, (hierro elemental, como hierro sacarato 100 mg en agua inyectable), ampollas por 5 ml, que dieron lugar a una nueva Orden de Inspección (O.I. 570/11 de fecha 20/04/11) por “Fiscalización / Sospecha de Incumplimiento de Productos Nacionales”, originando el expediente N° 1-471110-288/11-7 que contiene a fs. 13/24 el Acta de Inspección, también suscripta por la Directora Técnica, donde obran detallados los incumplimientos a la Disposición ANMAT N° 2819/04, clasificadas como mayores según la Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II, aconsejando el INAME la adopción de las medidas correspondientes.

Que de acuerdo a lo aconsejado por e INAME en su informe de fs. 1/14 del expediente N° 1-47-1110-305-11-5, teniendo en cuenta los principios de sencillez, eficacia y economía procesal que rigen el procedimiento administrativo tendientes a lograr la simplificación de los trámites, y en aplicación de lo dispuesto por el artículo 106 del Decreto 1759/72 (t.o. 1991), Reglamento de la Ley Nacional de

Procedimientos Administrativos 19.549, que dispone la aplicación supletoria del Código Procesal Civil y Comercial de la Nación para resolver cuestiones no previstas expresamente, corresponde disponer la acumulación de los expedientes N° 1-47-305-11-5 y N° 1-47- 1110288-11-7.

Que en este sentido, cabe señalar que se encuentran cumplidos los requisitos exigidos por el artículo 188 del Código Procesal Civil y Comercial de la Nación para que proceda la acumulación de expedientes, el cual reza: "Art. 188. - Procederá la acumulación de procesos cuando hubiere sido admisible la acumulación subjetiva de acciones de conformidad con lo prescripto en el artículo 88 y, en general, siempre que la sentencia que haya de dictarse en uno de ellos pudiere producir efectos de cosa juzgada en otro u otros. Se requerirá, además: 1) Que los procesos se encuentren en la misma instancia. 2) Que el juez a quien corresponda entender en los procesos acumulados sea competente por razón de la materia. A los efectos de este inciso no se considerarán distintas las materias civil y comercial. 3)

Que puedan sustanciarse los mismos trámites. Sin embargo, podrán acumularse DOS (2) o más procesos de conocimiento, o DOS (2) o más procesos de ejecución sujetos a distintos trámites, cuando su acumulación resultare indispensable en razón de concurrir la circunstancia prevista en la última parte del primer párrafo. En tal caso, el juez determinará el procedimiento que corresponde imprimir al juicio acumulado. 4) Que el estado de las causas permita su sustanciación conjunta, sin producir demora perjudicial e injustificada en el trámite del o de los que estuvieren más avanzados".

Que a los fines de una mayor claridad, a continuación se detallarán por separado los resultados de ambas inspecciones (O.I. N° 517/11 y O.I. N° 570/11) y las medidas sugeridas por el INAME en cada caso.

Que en este sentido, con relación a la O.I. N° 517/11 corresponde señalar que entre las irregularidades e incumplimientos detectados se destacan los siguientes, a saber: 1) De la documentación exhibida y manifestaciones del gerente general, la comisión advirtió y luego inspeccionó un depósito, con domicilio en la calle Tronador 240 de esta Ciudad de Buenos Aires, que no se encuentra habilitado ante esta ANMAT, observando al momento de la recorrida en su interior, material de empaque primario, secundario y cartonería, incurriendo en un incumplimiento de lo dispuesto por el artículo 2° de la Ley 16.463 de Medicamentos, y el artículo 7°, inc. b) del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93), e importa la medida preventiva de clausura según lo dispuesto por la Disposición ANMAT N° 2372/2008, Anexo II (Ausencia de autorización del funcionamiento del establecimiento por la Autoridad Sanitaria competente); 2) El manual de calidad de la empresa exhibido carece del compromiso formal de la gerencia superior de implementar la política de calidad, detectándose en la inspección que no se cumple con el Programa de Garantía de Calidad dado que, entre otros supuestos, el programa de calibraciones y mantenimiento preventivo no fue cumplimentado, no disponen de plan maestro de validación, no se realizaron auditorías a proveedores de materias primas ni de empresas en los que se terceriza la elaboración, no se aplican acciones correctivas y/o preventivas en el caso de las auditorías internas. No se exhiben protocolos ni registros de validaciones de métodos analíticos, ni microbiológicos, ni de procesos. No se exhiben registros de todos los análisis contemplados en sus respectivos protocolos, no realizan control de cambios ni desvíos de acuerdo a procedimientos y no se llevan a cabo ensayos para determinar la estabilidad de productos. (Incumplimiento ítem Gestión de Calidad de la Industria Farmacéutica, 1.1, 1.2, 1.3, 2.1 (b), 2.2 (c) y (d) 4, 4.5, 4.6, 4.10, 4.11, 8.1, 8.3, 8.5, 8.8, 8.9, 9.9 (e), 9.10, 9.12, 9.14 (c), Anexo II ítem 5, 14.19, 13.5, 15.1, 15.47, 17.3 (c), 17.23, 17.24 y 17.25 de la Disposición ANMAT 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Incumplimiento no justificado del programa de

Garantía de Calidad de la empresa (CLAUSURA). Falta de plan de validación de procesos de producción. (INHIBICION). Inexistencia de un programa de seguimiento de estabilidad de los productos comercializados. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE). Los métodos de control de principios activos no codificados no están incluidos en el plan de validación (INHIBICION). No son tomadas acciones cuando los productos ya liberados para su comercialización caen fuera de especificaciones dentro de su período de vida útil. (RETIRO DEL MERCADO). No existen programas de seguimiento de estabilidad relacionados con cambios en la manufactura (formulación y/o cambios críticos en los métodos de elaboración) y/o en los materiales de acondicionamiento primarios. (RETIRO DEL MERCADO); 3) La empresa dispone de recursos humanos insuficientes para la realización de todas las operaciones para las que está habilitado. El responsable de Control de Calidad no cuenta con la experiencia requerida para las tareas de su incumbencia. Durante el transcurso de la presente inspección la comisión observa que la Directora Técnica se retira a las 13 hs y el Jefe de Producción, que es el co-Director Técnico, a las 15 hs, y estuvo ausente el primer día de inspección. De los registros de lote exhibidos se observa que realizaron elaboraciones luego de los horarios ante mencionados. (Incumplimientos ítems 9.1, 9.2, 9.6 y 9.7 de la Disposición ANMAT 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Ausencia del Director Técnico, del Co-Director Técnico y del profesional responsable según organigrama estando la planta en actividad (INHIBICION); 4) Sistema e instalación de tratamiento de aire: la empresa dispone de una única Unidad de Tratamiento de Aire que se ubica en la terraza y que abastece a los diferentes sectores del área de elaboración, de control de calidad y de tratamiento de agua. No se exhiben planos, ni protocolos de calificación ni de validación de dicha Unidad de Tratamiento. No poseen procedimientos ni registros de limpieza del sistema. En la central de pesadas al momento de la recorrida, no se pudo evidenciar el diferencial de presión indicando el instrumento instalado el 0, y, no se exhiben registros de las presiones diferenciales del sector. Además durante la recorrida por las áreas de elaboración, se verifica que el flujo de aire es inverso a lo establecido para las áreas de sólidos no segregados (Incumplimientos ítems 12.30, 12.35, 15.1, 15.31 (c), 16.10 y 16.12 (c) y (d), 16.13 de la Disposición ANMAT 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Deficiente funcionamiento del sistema de manejo de aire que puede generar una posible contaminación cruzada (INHIBICION). 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 (INHIBICION). Servicios y sistemas que puedan afectar la calidad del/los producto/s no incluidos en un Plan de Calificaciones (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE); 5) En la planta elaboradora, el único depósito dividido por jaulas de alambre artístico móviles, que se asignan según necesidades, no dispone de climatización de aire y se observa un termómetro de máxima y mínima sin calibración vigente. En el registro exhibido, las especificaciones de límite de acción son entre 12,5 y 37,5°C. No se exhiben registro de mapeo de temperaturas. Algunos de los insumos y productos allí almacenados no debían de superar los 25 y 30°C según las especificaciones del proveedor o del certificado de producto. Tampoco dispone de procedimiento de reanálisis de materia prima (Incumplimientos ítems 12.8, 12.16, 15.19 de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Temperatura, humedad y/o condiciones de iluminación no controladas o monitoreadas cuando se requiere y/o fuera de especificaciones (INHIBICION). Falta de un programa y/o procedimiento de reanálisis de materias primas. (INHIBICION Y RETIRO DEL MERCADO); 6) Cuarentena: las materias primas se almacenan en estanterías metálicas que no poseen acceso restringido. Todos los contenedores exhiben rótulos incompletos o información deficiente.

La empresa no dispone de sistema informatizado para el manejo de los diferentes estados de los insumos (Incumplimiento ítems 12.18, 14.13 y 14.14 de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Inadecuadas prácticas de manejo de productos en cuarentena, rechazados o retirados del mercado que permitan su comercialización (INHIBICION); 7) Muestreo: Se exhibe un procedimiento de muestreo vencido e incompleto que indica como sitio de la operación el depósito. Ninguno de los contenedores de las materias primas existente en el depósito, poseen rótulo ni evidencia de muestreados. No se exhibieron registros de ensayos de identificación sobre una muestra de cada contenedor de materia prima. (Incumplimiento ítems 15.10, 15.36, 15.37 14.13 (d), 14.14; 17.9, 17.15 de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: No se asegura la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima antes de su uso. (INHIBICION); 8) Area fraccionado y envasado: en este sector se realizan tanto actividades de acondicionamiento primario de formas farmacéuticas sólidas sin recubrimiento, como también de acondicionamiento secundario y codificado. El sector no posee registros de utilización de extracción localizada. Al momento de la recorrida el sector se encuentra en operación con el producto SUCROX IV COMPLEX lote hsB 10040, Vto. marzo 2013, verificando la existencia de material que desprende partículas como ser cartonería, entre otros. No se exhiben registros de liberación de área y no se adjunta un ejemplo o reproducción, según corresponda, de los materiales de acondicionamiento impresos y muestras, que indique el lugar donde será colocado el número de lote y la fecha de vencimiento del producto, y firmado por el responsable del sector. No se exhiben controles regulares durante el proceso, ni registros de conciliación de materiales ingresados al sector. (Incumplimiento ítems 12.1, 12.2, 12.4, 15.8, 15.24.e, 15.29, 15.30, 16.12 (a), 16.26, 16.29, 16.32, 16.34 de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Falta de liberación de líneas de producción entre distintas elaboraciones o liberaciones no documentadas. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE); 9) Desvíos: al momento de la recorrida se observan varias cajas de cartón rotuladas por el tercerista GeMePe como "descartes". Manifiesta el jefe de producción que las mismas se someten a una nueva revisión a fin de reincorporarlas al proceso de acondicionamiento secundario. No se exhiben registros de la operatoria. El sector no cuenta con instalaciones, ni equipamiento, ni habilitación para realizar el revisado de productos inyectables. No se exhiben criterios de aceptación, instrucciones ni especificaciones para dichos controles. Manifiesta además que los registros se completan una vez concluido el proceso. Se exhibe el registro del lote del producto SUCROX IV COMPLEX, lote hsB 10039, observándose que de acuerdo a lo registrado han sido acondicionadas 671 unidades más que las entregadas por el tercerista, luego de la etapa de revisado, como aptas. No se exhibe registros de desvío ni de conciliaciones (Incumplimiento ítems 15.27, 15.27.j, 15.30.h, 15.44, 16.33, 16.4, 16.33, 16.34 de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Desviaciones no documentadas durante las elaboraciones. Discrepancias en los rendimientos y conciliaciones no investigadas. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO); 10) Control de calidad: al momento de la recorrida el sector cuenta con una única persona para realizar todos los tipos de ensayos; es un profesional bioquímico sin experiencia en la industria farmacéutica y recientemente incorporado a esta empresa. No cuentan con patrones de calidad adecuada para la estandarización de las soluciones valoradas y no exhibe un programa de preparación y sistema de mantenimiento de estándares ni soluciones. No se exhiben registros de los controles positivo y negativo de los medios de cultivos ni de repiques de las cepas de referencia para verificar la aptitud. Tampoco cuenta con el equipamiento necesario para realizar todos los análisis codificados e informados en los respectivos protocolos. De los registros exhibidos se evidencia que han sido liberados productos al mercado con resultados de ensayos fuera de especificación o incompletos. No se exhiben procedimientos de control, ni registros

de análisis de material de envase y empaque. (Incumplimientos ítems 2.1 (c) I, 9.1, 9.2, 13.7, 14.32, 14.33, 14.34, 14.36, 14.37, 14.39, 14.40, 17.3 (b), 17.4, 17.13, 17.14, 17.16 y 17.20 de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos terminados para la venta. (CLAUSURA). 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. (INHIBICION). Falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque (CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO); 11) Validación de Limpieza: Al momento de la recorrida no se exhiben protocolos de Validación de limpieza como tampoco registros de verificaciones de limpieza realizadas entre las elaboraciones. El procedimiento de limpieza del área de pesada indica diferentes plazos de validez de la misma, pero no se han realizado validaciones de dichas operatorias. (Incumplimientos ítems 13.12, 4.5, 4.6, 15.5, 16.12 (f) y Anexo II ítem 6 de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: La limpieza de equipos y áreas de producción no está incluida en el plan de validaciones. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE). Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE); 12) La Fórmula Maestra del producto RENACALCIO PLUS no coincide con la fórmula aprobada por esta Administración lo que implicó además, cambios en el método de elaboración, dado que la fórmula aprobada involucra una etapa de granulación húmeda previa, que en la actualidad la empresa no la realiza, estando el área al momento de la recorrida fuera de uso. Este hecho se evidencia de la lectura de los registros de Lotes N° REP11070, 11071, 11072, 11073, 11074, 11075, 11076, 11077, 11078 y 11079 todos de Vto. Feb/2014 (Incumplimientos ítems 15.22, 17.3 (e) y (g) de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: No emisión de órdenes de producción o existencia de órdenes de producción no coincidentes con las fórmulas maestras según Disposición 2819/04 y sus actualizaciones. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO); 13) Registro de lote: fueron relevados los registros correspondientes al producto RENACALCIO PLUS (carbonato de calcio 1599 mg), comprimidos, Lotes REP11070 - REP11071 - REP11072 - REP11073 - REP11074 - REP11075 - REP11076 - REP11077 - REP11078 - REP11079, vencimiento febrero 2014, certificado de aprobación N° 54809. Como resultado surge que: No se exhiben los registros (datos crudos) de los ensayos realizados para todas las materias primas empleadas que forman parte del producto. En el cuaderno del analista solo figuran registros hasta sep/2010. Los registros de producción son incompletos, perdiéndose trazabilidad a los insumos por ej., no se indica material de envase y empaque utilizado como tampoco especificación de las condiciones ambientales de elaboración. Faltan rótulos de estado de los equipos, registro de descartes y conciliación de materiales de envase y empaque. No se exhiben registros de verificación de limpieza de equipos. Se exhiben protocolos de análisis de producto terminado incompletos según farmacopea utilizada como referencia indicando por ej., para la valoración de calcio una especificación que no corresponde con la concentración de calcio del producto a elaborar (Incumplimientos ítems 1.2.b, 2.1.g, 15.6, 15.9, 15.23, 15.24, 15.25, 15.26, 15.27, 15.28, 15.29, 15.30, 16.4, 16.20, 17.21 de la Disposición ANMAT N° 2819/2004. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque (CLAUSURA). Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos terminados para la venta. (CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO). Falta de registros que evidencien el uso adecuado de material de acondicionamiento codificado y no codificado (incluyendo el almacenamiento, distribución, impresión y descarte) (INHIBICION). Producto terminado liberado para su uso, con control de calidad incompleto o con resultados de análisis que no se

ajustan a las especificaciones establecidas. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO). Especificaciones incompletas y/o no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica. (MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA).

Que con fecha 27 de Abril 2011 (anterior a la fecha de firma del acta) la empresa presenta en el INAME la Nota N° 1965/11 firmada por su apoderado legal, solicitando revisión completa del Informe de Inspección de OI N° 517/11 entre otras peticiones, surgiendo de esta presentación que el apoderado legal también es el operario de producción que figura en los registros de Lote y en el organigrama exhibido.

Que habiendo sido evaluada la aludida presentación por el INAME, considera que los argumentos y la documentación presentada no resultan suficientes para revertir los incumplimientos y deficiencias detallados en la O.I. N° 517/11.

Que en consecuencia, y como resultado de la O.I. N° 517/11, el INAME aconseja: 1) la CLAUSURA PREVENTIVA del establecimiento de la firma BIOCONTROL S.A.; 2) iniciar el sumario sanitario correspondiente a la firma y a su Directora Técnica por los incumplimientos señalados; 3) la PROHIBICION PREVENTIVA DE COMERCIALIZACION Y USO, y EL RETIRO DEL MERCADO del producto RENACALCIO PLUS (carbonato de calcio 1599 mg), comprimidos correspondiente a los Lotes REP11070 - REP11071 - REP11072 - REP11073 - REP11074 - REP11075 - REP11076 - REP11077 - REP11078 - REP11079, todos ellos con vencimiento Feb/2014.

Que con relación a la O.I. N° 570/11 corresponde señalar que entre las irregularidades e incumplimientos detectados con relación al producto SUCROX IV COMPLEX (hierro elemental, como hierro sacarato, 100 mg en agua inyectable) ampollas por 5 ml, se destacan los siguientes: 1) De acuerdo a lo exhibido en el registro de lote y a lo manifestado por el gerente de la planta, la solución a granel del producto SUCROX IV COMPLEX inyectable, es elaborado en la planta de Biocontrol. La empresa no se encuentra habilitada para dicha operatoria, no contando además con las áreas adecuadas para dicho fin (Incumplimiento ítem: párrafo 1° Consideraciones Generales y 1.3 de la Disposición ANMAT 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Uso de las instalaciones para fines no autorizados por la Autoridad Sanitaria competente (INHIBICION); 2) Le fue solicitada a la empresa la Fórmula Maestra del producto SUCROX IV COMPLEX inyectable, y sólo se exhibió una orden de elaboración incompleta que carece de: lista completa de todos los materiales a utilizarse con la cantidad de cada uno (no coincidiendo con la fórmula aprobada del producto); indicación del lugar del proceso y de los principales equipos a ser empleados; instrucciones detalladas paso a paso del procesamiento (p. ej.: verificación de materiales, secuencia de adición de materiales, tratamientos) y acondicionamiento; carece además de la etapa de elaboración de la solución inyectable comenzando con "Orden de Fraccionamiento" y acondicionamiento; el jefe de producción, y Co-Director Técnico, desconoce cómo se realiza la obtención del granel; el gerente de la empresa elabora personalmente el granel; a su vez, éste último manifestó que en la planta se realiza la obtención del compuesto "in situ" a partir de una mezcla de cloruro férrico, sacarosa, agua y ajuste de pH y que el resto de los datos son confidenciales entre otros, las proporciones, las diferentes etapas y los ajustes; los procedimientos que describen los métodos de elaboración y de envasado se encuentran vencidos (Incumplimientos ítems 1.2.b, 2.1.g, 15.9, 15.22, 15.23, 15.24, 15.27 de la Disposición 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Falta de Fórmula Maestra. (INHIBICION DE LINEA / AREA /LOTE Y RETIRO DEL MERCADO). Fórmula maestra no actualizada y/o no autorizada por el Director Técnico y Garantía de Calidad para cada producto y tamaño de lote a fabricarse. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL

MERCADO). No emisión de órdenes de producción o existencia de órdenes de producción no coincidentes con las fórmulas maestras según Disposición 2819/04 y sus actualizaciones. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO); 3) La empresa no dispone de registros de distribución primaria de productos, sólo se exhibe una planilla de stock las que no son coincidentes con las exhibidas para control de stock de depósito (Anexo 2 del acta). Manifiesta el gerente de la empresa que la distribución se realiza tanto de manera directa por la empresa o a través de FARMOS, no exhibiendo registros (Incumplimiento ítem 2.1.g de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Ausencia de registros de distribución primaria de productos terminados (INHIBICION); 4) Sistema e instalación de tratamiento de agua: Agua purificada: El granel del producto SUCROX IV COMPLEX inyectable (esterilización por filtrado), fue elaborado con agua que no es de calidad para inyectables (Incumplimientos ítems 4, 14.6, 15.14, 16.22, 18.35, 18.106, 18.107 de la Disposición ANMAT 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Elaboración de productos parenterales con agua de calidad no para inyectables. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO). Sistemas de obtención de agua para inyectables no validados y/o con reiterada evidencia de recuentos microbiológicos y/o valores de endotoxinas fuera de especificaciones sin registro de acciones correctivas tomadas. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE). Sistemas de obtención de agua para inyectables no acorde a lo codificado en las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE). No se hacen ensayos microbiológicos y de endotoxinas de cada lote en el caso de sistemas de producción no continuos de agua para inyectables. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE). No se hacen ensayos fisicoquímicos codificados en las ediciones vigentes de farmacopeas (FE, USP, o FA actualizada) o según métodos alternativos validados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción no continuos de agua para inyectables. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE). No se utiliza agua para inyectables para el enjuague final de los equipos o componentes utilizados en la fabricación de productos parenterales. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE); 5) Sistema e instalación de tratamiento de aire: de acuerdo al esquema exhibido, el laboratorio no cuenta con sistema de aire apto para la elaboración de graneles de productos inyectables. La empresa dispone de una única Unidad de Tratamiento de Aire que se ubica en la terraza y que abastece a los diferentes sectores del área de elaboración, de control de calidad y de tratamiento de agua. No poseen procedimientos ni registros de limpieza del sistema (Incumplimientos ítems 12.35, 15.1 y 15.31 (c) 18.1, 18.2, 18.3, 18.4, 18.11, 18.12, 18.13, 18.31 de la Disposición ANMAT 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Ambientes no clasificados y no controlados y falta de monitoreo de microorganismos viables durante la elaboración de productos de llenado aséptico. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE). En las áreas de ambiente controlado la vestimenta no es la exigida para cada grado de aire. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE). 6) Depósito de materia prima: se observaron dos envases (tambores) de cloruro férrico anhidro, marca Merck, ambos con rótulo de cuarentena y un solo número de análisis: AMP 03 110004; ambos tambores corresponden a diferente número de lote del proveedor, uno al lote 562207845 y el otro al lote 55371745 (Incumplimiento ítems 14.12, 17.1, 17.14 de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Distintos lotes de materia prima ingresados al mismo tiempo y no muestreados y analizados independientemente. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO); 7) Control de Calidad: de la documentación relevada y explicitada en el acta de inspección surge que la empresa Biocontrol no realiza ensayos completos sobre materias primas, materiales de envase, graneles y producto terminado. Además no cuenta con ninguna metodología validada ya sea para esterilidad, endotoxinas bacterianas, control higiénico y determinaciones para producto. Al momento de la recorrida se observa evidencia que se realizan

repeticiones del control de esterilidad de producto terminado y no fueron exhibidos registros con los resultados de las investigaciones por las cuales fueron repetidos los ensayos. No se llevan a cabo controles sobre los medios de cultivos utilizados en los ensayos y al momento de la inspección las 2 estufas y el flujo laminar no se encuentran calificados ni calibrados. Durante la recorrida al depósito de Producto Terminado en Cuarentena se observaron cajas plásticas abiertas conteniendo producto terminado SUCROX IV COMPLEX del lote hs B 10040, que al decir de la DT se trata de parte del lote que se está acondicionando en el área de producción. Al realizar, la comisión, una nueva recorrida por el mencionado depósito dos días después, dichas unidades no fueron observadas en el depósito como así tampoco en ningún sector de la planta. Manifiesta el Co-DT que dicho lote fue comercializado, no exhibiendo registros de los controles realizados (Incumplimientos ítems 15.10, 17.1, 17.3 y 18.117 de la Disposición ANMAT 2819/04. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos terminados para la venta. (CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO). Falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque. (CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO). Producto terminado liberado para su uso, con control de calidad incompleto o con resultados de análisis que no se ajustan a las especificaciones establecidas. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO). Desviaciones no investigadas ni documentadas de conformidad con procedimientos escritos. (RETIRO DEL MERCADO); 8) Registro de lote: fueron relevados los registros correspondientes al producto SUCROX IV COMPLEX (hierro elemental, como hierro sacarato 100 mg en agua inyectable) ampollas color caramelo por 5 ml; Lotes hs B 10031 hs B 10039 y hs B 10040. Certificado N° 51355. Como resultado surge que: a) Faltan instrucciones para obtención de granel, no habiendo ningún registro de dicha operatoria; b) No se indica lote de materia prima utilizada ni fecha de su preparación; c) Tanto la Directora Técnica como el Jefe de Producción y el de Control de Calidad dicen desconocer las proporciones empleadas para su obtención. No hay registros en control de calidad sobre el mismo; d) Respecto al lote hs B 10040 al momento de la recorrida se encontraba en etapa de acondicionamiento secundario. Parte se hallaba en el depósito de cuarentena. En el transcurso de la inspección parte del lote fue comercializado, no habiendo documentación que evidencie la realización del control de calidad correspondiente; e) No hay registro de evaluación de la documentación de producción por parte de la empresa; f) No figura una liberación del lote en el registro; g) No hay registro de liberación de área de acondicionamiento; h) No cuentan con especificación de rendimiento ni conciliación de materiales; i) No figura cálculo de conciliación realizado por la empresa. La cantidad de unidades acondicionadas es mayor que la remitida por la empresa tercerista como apta; j) Se observa que el fraccionamiento se realiza en varios días, por ejemplo para el lote hs B 10039, se realizó los días 14/03 - 15/03 - 16/03 y 17/03; k) Falta registro de controles de partículas durante las operaciones para los lotes fraccionados en la empresa GeMePe; l) Falta controles del personal para los lotes fraccionados en la empresa GeMePe; m) Faltan controles ambientales del día 17/03 para el lote hs B 10039 fraccionado en la empresa GeMePe (Incumplimientos ítems 1.2.b, 2.1.g, 15.6, 15.9, 15.22, 15.23, 15.24, 15.25, 15.26, 15.27, 15.28, 15.29, 15.30, 16.4, 16.20, 17.21, 18.6, 18.9, 18.10, 18.11, 18.74, 18.114 de la Disposición ANMAT N° 2819/2004. Deficiencias según Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II: Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos terminados para la venta. (CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO). Falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque. (CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO). Desviaciones no documentadas durante las elaboraciones. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO). Desviaciones no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO). Discrepancias en los rendimientos y conciliaciones no investigadas. (INHIBICION DE LINEA / AREA /

LOTE Y RETIRO DEL MERCADO). No emisión de órdenes de producción o existencia de órdenes de producción no coincidentes con las fórmulas maestras según Disposición 2819/04 y sus actualizaciones. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO). Producto terminado liberado para su uso, con control de calidad incompleto o con resultados de análisis que no se ajustan a las especificaciones establecidas. (INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO). Falta de control de calidad individual de lotes y/o sub-lotes de producción. (RETIRO DEL MERCADO).

Que como consecuencia de la O.I. N° 570/11, el INAME sugiere la PROHIBICION PREVENTIVA DE COMERCIALIZACION Y USO, y el RETIRO DEL MERCADO de todos los lotes vigentes del producto SUCROX IV COMPLEX por cuanto no puede asegurarse la calidad, seguridad y eficacia, e instruir el sumario sanitario correspondiente a la firma y a su Directora Técnica.

Que desde el punto de vista procedimental y respecto de las medidas aconsejadas por el INAME se señala que esta A.N.M.A.T. es competente en virtud de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92, y que éstas se encuentran autorizadas por el inc. f) del artículo 3 e incs. i), l), n) y ñ) del artículo 8°, ambos de la citada norma.

Que desde el punto de vista sustantivo, las irregularidades constatadas configuran la presunta infracción al artículo 2° de la Ley N° 16.463, al artículo 7°, inc. b) del Decreto N° 150/92 (t.o. Decreto N° 177/93), y a la Disposición ANMAT N° 2819/04.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello,

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

Artículo 1° — Acumúlense por conexidad los expedientes N° 1-47-1110-305-11-5 y N° 1-47- 1110-288-11-7, por los argumentos expuestos en el Considerando de la presente.

Art. 2° — Clausúrase el establecimiento sito en la calle Fraga 1504 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, de la firma BIOCONTROL S.A., hasta tanto solicite nueva inspección de Buenas Prácticas de Fabricación y la misma releve que están dadas las condiciones para reiniciar las actividades.

Art. 3° — Prohíbese el uso y comercialización en todo el territorio nacional de todos los lotes con fecha de vencimiento vigentes del producto SUCROX IV COMPLEX, certificado N° 51355, de la firma BIOCONTROL S.A., por los argumentos expuestos en el Considerando de la presente.

Art. 4° — Prohíbese el uso y comercialización en todo el territorio nacional del producto RENACALCIO PLUS (carbonato de calcio 1599 mg), comprimidos, correspondientes a los Lotes REP11070 - REP11071 - REP11072 - REP11073 - REP11074 - REP11075 - REP11076 - REP11077 - REP11078 - REP11079, todos ellos con vencimiento Feb/2014, certificado N° 54809, de la firma BIOCONTROL S.A., por los argumentos expuestos en el Considerando de la presente.

Art. 5° — Ordénase a la firma BIOCONTROL S.A. el retiro del mercado de todos los lotes con fecha de vencimiento vigentes del producto SUCROX IV COMPLEX, certificado N° 51355, y del producto RENACALCIO PLUS (carbonato de calcio 1599 mg), comprimidos, correspondientes a los Lotes REP11070 - REP11071 - REP11072 - REP11073 - REP11074 - REP11075 - REP11076 - REP11077 - REP11078 - REP11079, todos ellos con vencimiento Feb/2014, certificado N° 54809, en los términos de la Disposición ANMAT N° 1402/08, por los argumentos expuestos en el Considerando de la presente.

Art. 6° — Instrúyase sumario a la firma BIOCONTROL S.A. y al responsable de su Dirección Técnica, por presunta infracción a lo dispuesto en el artículo 2° de la Ley N° 16.463, artículo 7°, inc. b) del Decreto N° 150/92 (t.o. Decreto N° 177/93), y a la Disposición ANMAT N° 2819/04, de acuerdo a los ítems señalados en las O.I. N° 517/11 y N° 570/11, cuyas actas obran a fs. 16/39 del expediente N° 1-47-1110-305-11-5 y a fs. 13/24 del expediente N° 1-47-1110-288-11-7 respectivamente, por los argumentos expuestos en el Considerando de la presente.

Art. 7° — Regístrese. Notifíquese al interesado con copia de la presente. 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, y a las Cámaras y entidades profesionales correspondientes. Comuníquese al Instituto Nacional de Medicamentos y al Departamento de Registro a sus efectos. Cumplido, gírese al Departamento de Sumarios de la Dirección de Asuntos Jurídicos a los fines indicados en el artículo 6° de la presente. — Carlos Chiale.