

	INSTRUCTIVO DE SOLICITUD DE INSPECCIÓN PARA VERIFICACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN PLANTAS DEL EXTERIOR	Código	ITR-DIV-01
		Versión	01
		Vigencia	22/02/2021
		Página	1 / 6

1. Presentar Nota de solicitud:

En la nota de solicitud se debe especificar en forma clara e inequívoca el número de plantas a ser inspeccionadas.

Si la firma a inspeccionar dispone de más de una planta, se deberá especificar si las mismas se encuentran en un mismo predio, en edificios independientes, o en direcciones catastrales distintas.

Del mismo modo, si una planta posee parte de sus instalaciones en otra dirección catastral (ej. depósitos) se debe especificar el caso, aclarando las direcciones de todas las locaciones involucradas en la inspección, según ANEXO I, además la empresa solicitante deberá presentar el Archivo Maestro del Sitio / *Site Master File*, (AMS/SMF) según **Anexo II** (el cual deberá estar en idioma español y formato digital *CD* o *pendrive*).

2. La DNVS se expedirá mediante una nota de respuesta a la empresa solicitante, el monto a ser abonado por la inspección, las fechas inspección y la cantidad de inspectores designados.

La empresa solicitante deberá presentar nota de conformidad por parte del laboratorio elaborador de aceptar la inspección de BPFyC en las fechas estipuladas para dicha inspección.

3. La empresa solicitante deberá:

- Llenar el Formulario de solicitud de la inspección de Verificación de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control vigente, indicando las líneas productivas en la planta solicitada.
- Adjuntar Copia de la Autorización de Funcionamiento otorgada por el Ministerio de Salud y Bienestar Social al iniciador del trámite (Empresa instalada en Paraguay que debe estar previamente autorizada por el Ministerio de Salud y Bienestar Social como “**Importador de Productos Farmacéuticos**”).
- Abonar el pago de arancel correspondiente a la inspección de plantas elaboradoras de productos farmacéuticos situadas en países extranjeros, según normativa vigente o los que en el futuro lo reemplacen y/o actualicen.
- De acuerdo al Artículo 3 de la Resolución S.G. N.º 225 de fecha 28/05/20219, que dice:

Artículo 3° “Disponer que la empresa solicitante, abonado el arancel correspondiente, deberá entregar los documentos que garanticen la cobertura de los costos de alojamiento, estadía, alimentación y traslado de los inspectores asignados y de los pasajes aéreos a la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria, en el plazo que será establecido en la resolución de designación de inspectores”.

Artículo 4° “Establecer que en caso de que la empresa solicitante de la inspección internacional no cumpla en tiempo y forma con la provisión de los documentos referidos en el Artículo 3° de esta Resolución, no se realizara la misma, debiendo el interesado solicitar una nueva inspección, abonando el arancel correspondiente”.

Nota: La empresa solicitante, también deberá incluir un seguro de vida a la Comisión de Inspectores que llevarán a cabo la inspección en la planta extranjera.

	INSTRUCTIVO DE SOLICITUD DE INSPECCIÓN PARA VERIFICACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN PLANTAS DEL EXTERIOR	Código	ITR-DIV-01
		Versión	01
		Vigencia	22/02/2021
		Página	2 / 6

ANEXO I: Nota de solicitud

**Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social**

Presente:

De nuestra consideración,

Quienes suscriben;

Representante Legal -----

Director Técnico-----

Empresa -----

Teléfono-----

Dirección -----

Mail de contacto-----

Se dirigen a Ud. y por su intermedio a quien corresponda, a fin de solicitar la **Inspección de Verificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPF y C)** de;

Planta -----

Número de Planta-----

Línea de producción-----

Ubicada en ----- País y ciudad-----

Se adjunta copia autenticada de Registros Sanitarios a renovar (si aplica), y/o descripción detallada de las formas farmacéuticas y principios activos objeto de certificación solicitada suscrita por el Representante Legal de la empresa y/o Director Técnico.

La solicitud obedece a que el país no se encuentra clasificado como de Adecuada y/o de Alta Vigilancia con respecto a la Ley N.º 3283/2007, y en el MERCOSUR, según Decreto N.º 6900/2017.

Atentamente.

Director Técnico

Apoderado Legal

	INSTRUCTIVO DE SOLICITUD DE INSPECCIÓN PARA VERIFICACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN PLANTAS DEL EXTERIOR	Código	ITR-DIV-01
		Versión	01
		Vigencia	22/02/2021
		Página	3 / 6

ANEXO II: ARCHIVO MAESTRO DE SITIO O SITE MASTER FILE

ARCHIVO MAESTRO DE SITIO O SITE MASTER FILE

1. INTRODUCCIÓN: El Expediente Maestro de Sitio - *Site Master File*, es un documento preparado por la industria farmacéutica el cual debe contener información específica acerca del manejo de las políticas de calidad y de las actividades de producción y control de calidad de los medicamentos fabricados, así como de las operaciones de análisis y el acondicionamiento secundario de los productos.

El archivo Maestro de Sitio debe contener información adecuada, pero en la medida de lo posible no exceda 25 - 30 páginas más apéndices. Además, debe contener planos simples o croquis. El archivo Maestro de Sitio, incluidos los apéndices, deben ser legibles e impresos en hojas de papel A4.

2. OBJETIVO: Recopilar la información técnica, administrativa y legal del laboratorio, que permite abarcar de forma global todos los aspectos que describen la realidad o estado actual del mismo.

3. INFORMACIÓN GENERAL DE LA EMPRESA

3.1. Información de contacto de la empresa.

- Datos de la empresa incluyendo nombre, dirección comercial, teléfono, fax y nombre del Representante Legal.
- Nombre y Dirección de la planta de fabricación y unidades productivas localizadas en la planta (se deben incluir las direcciones de todas las plantas que posea la firma incluidos depósitos y cualquier otro sitio motivo de la inspección).
- Información de contacto de la empresa (incluir números de teléfonos y personas de contacto 24 horas, así como correo electrónico de contacto. Si se dispone de central telefónica, se deben incluir los números de extensión (interno) de las personas de contacto).
- Certificado de Constitución, Existencia y Representación Legal de la empresa. (Anexo 1)

3.2. Actividades de fabricación autorizadas.

- Copia de la autorización de laboratorio farmacéutico otorgado por la autoridad sanitaria local y demás certificaciones expedidas por entidades regulatorias de otros países vigente, fechas de las últimas visitas y frecuencia de las mismas. (Anexo 2)
- Listado de productos propios elaborados con indicación de sus principios activos y formas farmacéuticas. En caso de elaborarse productos con principios activos segregados (antibióticos, hormonas, citostáticos, etc.) indicar si se elaboran en áreas segregadas dentro de la planta general, en plantas dedicadas o en la planta general bajo el principio de campaña. (Anexo 3)
- Listado de productos elaborados para terceros con indicación de sus principios activos y formas farmacéuticas. (Anexo 4).
- Listado de productos propios fabricados por terceros (Anexo 5).
- Listado de productos importados por la empresa solicitante. (Anexo 6)
- Listado de Medicamentos fabricados y usados en investigación clínica. (Anexo 7)

3.3. Carta del alcance de la visita

- Descripción detallada de las formas farmacéuticas y principios activos objeto de certificación suscrita por el Representante Legal de la empresa y/o Director Técnico o Responsable Sanitario.

3.4. Otras actividades realizadas *in situ*.

- Descripción de otras actividades no farmacéuticas realizadas *in situ*, si procede.

4. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DE LA EMPRESA

4.1 Descripción del sistema de calidad de la empresa.

- Información de los sistemas de calidad implantados en la empresa y referencias a los estándares pertinentes.
- Responsable del sistema de calidad.
- Describa los programas de auditorías (auto inspecciones y auditorías a proveedores de materias primas y materiales de partida críticos y a empresas contratadas).

4.2 Política de calidad de la empresa.

- Breve descripción de los elementos del sistema de calidad, por ejemplo: responsabilidades, procedimientos, procesos y manual de calidad.
- Descripción del programa anual de revisión de calidad del producto.
- Breve descripción de las políticas de la empresa de validación y control de cambios.

	INSTRUCTIVO DE SOLICITUD DE INSPECCIÓN PARA VERIFICACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN PLANTAS DEL EXTERIOR	Código	ITR-DIV-01
		Versión	01
		Vigencia	22/02/2021
		Página	4 / 6

4.3. Procedimiento de liberación de productos terminados, fabricados y usados en investigación clínica.

- Nombre, cargo y profesión del responsable de la liberación de los productos al mercado.
- Descripción general del procedimiento de liberación.
- Declaración sobre la estrategia de liberación en tiempo real o versión paramétrica.
- Descripción de las actividades realizadas por los laboratorios de control de calidad físico Químicos y microbiológico en relación con la aprobación de materias primas. Materiales de Acondicionamiento, graneles, producto terminado y demás análisis realizados.

4.4 Política de calificación de los proveedores y fabricantes de sustancias activas

- Describir la política de calificación de los proveedores y fabricantes de sustancias activas y de material crítico.

5. PERSONAL

- Organigrama, mostrando la relación entre garantía de calidad, producción y control de calidad, depósitos, mantenimiento y demás áreas relacionadas. En cada caso se debe registrar el número total de empleados discriminando número de profesionales, técnicos, operarios calificados y operarios. Solamente consignar los nombres de jefes o Gerentes de cada área y supervisores (Anexo 8).
- Nombre del Director Técnico y/o responsable sanitario - Copia del Registro Profesional. (Anexo 9).
- Breve descripción de la política de capacitación impartida por la empresa: programas de formación inicial y formación continua, procedimiento de capacitación del personal.
- Requisitos de salud para el personal implicado en producción y en actividades especiales.
- Breve descripción del tipo de vestimenta usada en los diferentes procesos de fabricación, así como el manejo, lavado y esterilización de los mismos.

6. INSTALACIONES Y EQUIPOS

6.1 Instalaciones.

- Breve descripción de la planta; tamaño de la misma (área construida para fabricación, acondicionamiento secundario, almacenamiento, laboratorios de control de calidad etc.).
- Planos arquitectónicos, planos de flujos de personal y materiales (Anexo 10).
- Planos donde se especifiquen los flujos de aire entre áreas adyacentes de producción y se describa la actividad o proceso de producción llevado a cabo en dicha área, clasificación de las áreas y diferenciales de presión de las áreas incluyendo las áreas de muestreo de materiales y pesaje de materias primas, para todas las líneas de producción o tipos de formas farmacéuticas (Anexo 11).
- Descripción de las áreas especiales de manufactura y almacenamiento para el manejo de productos altamente sensibilizantes, tóxicos, etc.
- Manejo y control de las condiciones ambientales de las áreas de almacenamiento de muestras de retención, materias primas y productos terminados, incluyendo las que requieren cadena de frío.

6.2 Breve descripción de los sistemas de ventilación.

- Planos de las redes de conducción. Criterios de diseño del sistema, por ejemplo: especificaciones de cambios de aire por hora, políticas de recirculación expresadas en porcentaje, controles de humedad y temperatura, diferenciales de presión entre áreas.
- Diseños de los filtros y eficiencia de los mismos, sistema de alarma, límites de ensayo y cambios de los filtros.
- Política de revalidación y mantenimiento del sistema.

Nota: Se deben dar más detalles en el caso de áreas críticas con potencial riesgo de contaminación. Esto incluye a las áreas para productos estériles como también a las áreas de manufactura de polvos, granulación y compresión. Para las áreas de productos estériles se debe proveer los resultados de la última calificación o recalificación.

6.3 Breve descripción de los sistemas de obtención y tratamiento de agua incluyendo la sanitización y mantenimiento:

- Especificaciones del agua producida.
- Sistema de control, política de muestreo y frecuencia de análisis.
- Método y frecuencia de sanitización.
- Políticas de revalidación y mantenimiento del sistema.
- Proveer un esquema del sistema de distribución y tratamiento del agua. El esquema debe contener la siguiente información: (Anexo 12)

	INSTRUCTIVO DE SOLICITUD DE INSPECCIÓN PARA VERIFICACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN PLANTAS DEL EXTERIOR	Código	ITR-DIV-01
		Versión	01
		Vigencia	22/02/2021
		Página	5 / 6

1. Debe comenzar desde el ingreso de agua a la planta (ya sea de pozo o de red pública)
2. Capacidad del sistema (máxima producción por hora para las distintas calidades de agua: potable, purificada, para inyectables, etc.)
3. Materiales de construcción de cañerías y tipos de válvulas.
4. Especificaciones de cada filtro del sistema.
5. En el caso de sistemas de con almacenamiento de agua y recirculación debe indicarse la temperatura de recirculación, mantenimiento y la temperatura en el punto de retorno.
6. Especificaciones para cada tipo de agua (química, microbiológica, de conductividad, TOC).
7. Puntos de muestreo y frecuencia de ensayos.

6.4 Equipos.

- Breve descripción de los equipos principales empleados en producción y en el laboratorio de control discriminados para cada área, señalando para cada uno de ellos la fecha de la última calificación. (Anexo 13)

6.5 Mantenimiento.

- Descripción del sistema de mantenimiento preventivo, responsabilidades y registro.

6.6 Calificación, validación y calibración.

- Descripción de la política general de la empresa para calificaciones, validaciones y calibraciones.
- Plan maestro de validación.

6.7 Limpieza y sanitización.

- Política de validación de la limpieza de la compañía y métodos de evaluación para comprobar la efectividad y eficiencia de la misma; principios escogidos para determinar los límites de residuos.
- Breve descripción de los métodos de limpieza, usados para áreas y equipos críticos y su frecuencia (por ejemplo, limpieza manual, limpieza automática, CIP (del inglés *automatic clean place*)).
- Agentes de limpieza y desinfección y calidad del agua empleada en la limpieza;

Nota: Si declaran que hay alguna elaboración por campaña describir como se efectuó la validación, su método de elección del peor caso, fecha de realización y frecuencia de la validación.

6.8 Sistemas computarizados

- Descripción de los diferentes sistemas computarizados utilizados por la empresa.
- Política de validación de los sistemas computarizados.

7. DOCUMENTACIÓN

- Descripción del sistema de documentación de la empresa.
- Breve descripción de los sistemas de elaboración, revisión, aprobación, distribución, control y archivo de los documentos.
- Listado maestro de procedimientos. (Anexo 14)

8. PRODUCCIÓN

- Tipo de productos fabricados, incluyendo una descripción de:
 - Listado de formas farmacéuticas de los productos fabricados en las instalaciones.
 - Listado de formas farmacéuticas de medicamentos en investigación fabricados, incluyendo de forma detallada la información relativa a las áreas de producción y el personal responsable de los medicamentos en investigación en el caso de que sea diferente a la de los procesos de fabricación comerciales.
- Indicar a las sustancias tóxicas y/o peligrosas manejadas; por ejemplo, sustancias de gran actividad farmacológica y/o con propiedades sensibilizantes (antibióticos, hormonas, antineoplásicos), biológicos u otros y las formas farmacéuticas.
- Indicar si los productos se fabrican en instalaciones dedicadas o por campañas de producción.
- Diagramas de flujo de las operaciones de producción para cada tipo de producto, forma farmacéutica y tipos de líneas de producción incluyendo los controles en proceso, los pasos para el muestreo y la información relativa a las fases abiertas/cerradas o los aisladores empleados;
- Descripción detallada de proceso de producción de estériles, método de esterilización.
- Breve descripción de la política general de la validación de procesos.
- Política de reprocesado y retrabajos.

	INSTRUCTIVO DE SOLICITUD DE INSPECCIÓN PARA VERIFICACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN PLANTAS DEL EXTERIOR	Código	ITR-DIV-01
		Versión	01
		Vigencia	22/02/2021
		Página	6 / 6

9. CONTROL DE CALIDAD

- Descripción de las actividades de control de calidad realizadas en la planta detallando los elementos del sistema de control de calidad, por ejemplo: procedimientos, especificaciones, métodos analíticos, ensayos de materiales de acondicionamiento, ensayos biológicos y microbiológicos, validación de técnicas, validaciones de limpieza, estudios de estabilidad y políticas generales de validaciones.
- Procedimiento para la gestión de los materiales y productos rechazados.
- Patrones de referencia primarios, secundarios y de trabajo utilizados (anexo 15).

10. FABRICACIÓN POR CONTRATO

- Describir si se recurre a contrato externo para la fabricación y/o análisis;
- Breve descripción de los detalles del contrato técnico entre el contratante y el contratista y el modo en que se evalúa el cumplimiento de las BPF por parte del contratista.

11. DISTRIBUCIÓN, RECLAMOS Y RETIROS, INCLUYENDO LOS MEDICAMENTOS FABRICADOS Y USADOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

11.1 Distribución.

- Nombre y dirección de las empresas a las que se distribuyen los productos.
- Acuerdos, registros y sistema de trazabilidad de la distribución.
- Descripción del manejo y control de las condiciones de temperatura y humedad, durante el transporte y distribución de los medicamentos.

11.2 Quejas y retiros de productos.

- Breve descripción del proceso de gestión de las quejas, defectos de los productos y de los retiros del mercado.

11.3 Reclamos

- Breve descripción del sistema de registro y de examen de los reclamos.

12. AUTOINSPECCIONES

- Breve descripción del sistema de autoinspección: criterios de selección de las áreas a auditar, conformación del grupo auditor, planificación, manejo de hallazgos y cierre de los mismos.

13. ANEXOS

Anexo 1. Certificado de Constitución, Existencia y Representación Legal de la empresa

Anexo 2. Copia de la autorización de laboratorio farmacéutico otorgado por la autoridad sanitaria local y demás autorizaciones expedidas por entidades regulatorias de otros países vigente.

Anexo 3. Listado de productos propios elaborados con indicación de sus principios activos y formas farmacéuticas

Anexo 4. Listado de productos elaborados para terceros con indicación de sus principios activos y formas farmacéuticas.

Anexo 5. Listado de productos propios fabricados por terceros

Anexo 6. Listado de productos importados por la empresa solicitante.

Anexo 7. Listado de Medicamentos fabricados y usados en investigación clínica.

Anexo 8. Organigrama, mostrando la relación entre garantía de calidad, producción y control de calidad, depósitos, mantenimiento y demás áreas relacionadas.

Anexo 9. Nombre del Director Técnico y/o responsable sanitario. (Copia del registro profesional).

Anexo 10. Planos arquitectónicos, planos de flujos de personal y materiales.

Anexo 11. Planos de flujos de aire y clasificación de áreas de acuerdo al conteo de partículas no viables.

Anexo 12. Diagrama del sistema de tratamiento de agua.

Anexo 13. Listado de equipos.

Anexo 14. Listado maestro de procedimientos.

Anexo 15. Patrones de referencia primarios, secundarios y de trabajo utilizados.