

mantenimiento preventivo. Además, debe permitir una “aprobación” formal de las instalaciones, los sistemas y los equipos. Luego del cumplimiento de una calificación satisfactoria, se debe realizar una aprobación formal para el siguiente paso de la calificación y validación a través de una autorización por escrito mediante las funciones de calidad.

La fase de calificación del proceso (*Process Qualification, PQ*) (cuando corresponda) es necesaria para demostrar que el sistema es capaz de llevar a cabo las actividades del proceso o de controlarlas, de acuerdo con las especificaciones de requisitos del usuario por escrito y previamente aprobadas.

Luego los protocolos o informes completos son aprobados y la finalización del proyecto se lleva a cabo mediante la aprobación del informe del resumen de validación completo.

Se debe disponer de evidencia para respaldar y verificar los parámetros y límites operativos de las variables fundamentales del equipo operativo. Además, se deben documentar la calibración, la limpieza, el mantenimiento preventivo y los procedimientos y registros operativos.

3.9.4 Sistema para la aprobación para la venta

La aprobación final del producto acondicionamiento se alcanza mediante una transacción en el Sistema de Gestión de Información de Laboratorios y en el sistema del Plan de Análisis Estadístico (*Statistical Analysis Plan, SAP*) y mediante la firma del registro de aprobación por parte de una persona calificada después de examinar la elaboración del lote y la documentación de acondicionamiento, y garantizar que se cuenta con los niveles requeridos de Buenas Prácticas de Elaboración actuales (current good manufacturing practice, BMPa).

3.9.5 Disposiciones para la validación de computadoras

Antes de que un sistema computarizado comience a usarse, se prueba y se confirma que es capaz de cumplir con los requisitos definidos. La evidencia de la prueba se conserva.

Cada sistema de riesgo fundamental o principal se valida de acuerdo con un procedimiento específico.

La validación se basa en la especificación de requisitos del usuario documentada.

Se siguen procedimientos aprobados que describen el proceso de validación.

3.9.6 Calibración de los equipos y registros

La calibración es fundamental para conservar la calidad del producto y la seguridad del personal y del medio ambiente durante el funcionamiento de los equipos. Todas las calibraciones se evalúan en comparación con los límites de tolerancia documentados y autorizados. Además, éstas se documentan, y se archivan los registros de dichas actividades.



Existe un procedimiento que garantiza las medidas correctivas y preventivas en caso de que ocurra una calibración fuera de especificación. En este caso, se cuenta con un registro del momento previo y posterior a estas medidas correctivas y preventivas.

Estos son procedimientos que garantizan que todas las actividades de calibración se lleven a cabo con los instrumentos de calibración apropiados para el propósito deseado de la calibración. Estos instrumentos también se integran en un programa de calibración y se utilizan si el certificado de calibración ya no tiene validez.

3.10 SANIDAD: LIMPIEZA DE LAS ÁREAS DE ELABORACIÓN Y DE LOS EQUIPOS

Existe un programa exhaustivo de evaluación, revisión y aprobación de los agentes de limpieza y desinfectantes, así como de los procedimientos de uso. El programa garantiza la eficacia para cada aplicación en particular, la seguridad del operador, la no corrosión del equipo y el menor impacto ambiental.

Se controla el periodo de uso de los agentes y los agentes en uso se desechan a menudo de acuerdo con los procedimientos y las fechas de vencimiento. Los agentes de limpieza se revisan al recibirlos, se colocan en cuarentena y se aprueban antes de ser utilizados.

Los procedimientos de limpieza se validan mediante inspección visual y análisis químicos. Los métodos de limpieza se monitorean de forma rutinaria utilizando métodos microbiológicos como parte del programa de Monitoreo Ambiental de Rutina.

Los filtros de los sistemas de extracción de aire, agua y polvo se limpian regularmente como parte del mantenimiento planificado.



4 DOCUMENTACIÓN

4.1 DISPOSICIÓN PARA LA PREPARACIÓN, REVISIÓN Y DISTRIBUCIÓN

4.1.1 Sistema de documentación

Los documentos requeridos para el sistema de calidad de sanofi-aventis se identifican, definen y controlan de acuerdo con los procedimientos establecidos dentro del sistema de gestión de la documentación.

Los procedimientos definen o mencionan los procedimientos que se utilizarán para garantizar que los documentos se revisen y aprueben, y se vuelvan a aprobar después de las actualizaciones previas al uso. La aprobación se registra, incluidas la fecha y la firma de las personas que aprueban el documento.

Los cambios producidos en la versión actual de los documentos se identifican y se encuentran disponibles versiones pertinentes de los documentos correspondientes en los puntos de uso.

La gestión de documentos garantiza que todos los documentos permanezcan legibles y listos para su identificación durante el período de retención definido.

Los documentos obsoletos se retiran y se identifican para evitar el uso no deliberado.

Los documentos sujetos a los controles del sistema de calidad se modifican de acuerdo con los procedimientos de control de cambios.

4.1.2 Responsabilidades

El departamento de producción es responsable de garantizar la preparación de los documentos. El departamento de calidad es responsable de garantizar que los documentos cumplan con los requisitos reguladores y que sean revisados y aprobados. El gerente del sistema de calidad es responsable de garantizar que existan sistemas para gestionar y controlar la documentación del sistema de calidad durante la aplicación y la aprobación de todos los procedimientos relacionados. El gerente del sistema de calidad es responsable de los procedimientos de implementación y control con respecto a la distribución, el archivado, el control y la destrucción de toda la documentación del sistema de calidad.

4.1.3 El documento maestro

El documento maestro se almacena dentro del Archivo de Calidad o en las Oficinas de Calidad, las cuales se cierran bajo llave después del horario de trabajo.

Propiedad del grupo sanofi-aventis -- estrictamente confidencial


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PARTNER S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PARTNER S.A.

Página 37



4.1.4 Preparación de los documentos

La creación y el formato de la documentación de las BMPa se controlan mediante procedimientos y plantillas.

Los documentos necesarios para la producción (archivo de lote, especificaciones de acondicionamiento, etc.) son aprobados por el departamento de Aseguramiento de Calidad antes de su uso.

Tipos de documentos disponibles:

- Archivos de registros
- Registros de lote maestros
- Especificaciones del producto y de los procesos
- Especificaciones de las materias primas
- Especificaciones de los componentes de acondicionamiento
- Métodos analíticos
- Procedimientos para cada departamento
- Procedimientos de aprobación del departamento de Control de Calidad.

4.1.5 Control de la documentación

Los registros requeridos por el sistema de calidad de sanofi-aventis se identifican, definen y controlan de acuerdo con los procedimientos establecidos dentro del sistema de gestión de la documentación.

4.1.6 Retención de los documentos

Las BPM actuales requieren que todos los registros de producción, control y distribución se conserven durante al menos un año después de la fecha de vencimiento del lote del producto medicinal. Por motivos legales, la política de sanofi-aventis requiere que estos registros se conserven durante al menos diez años.

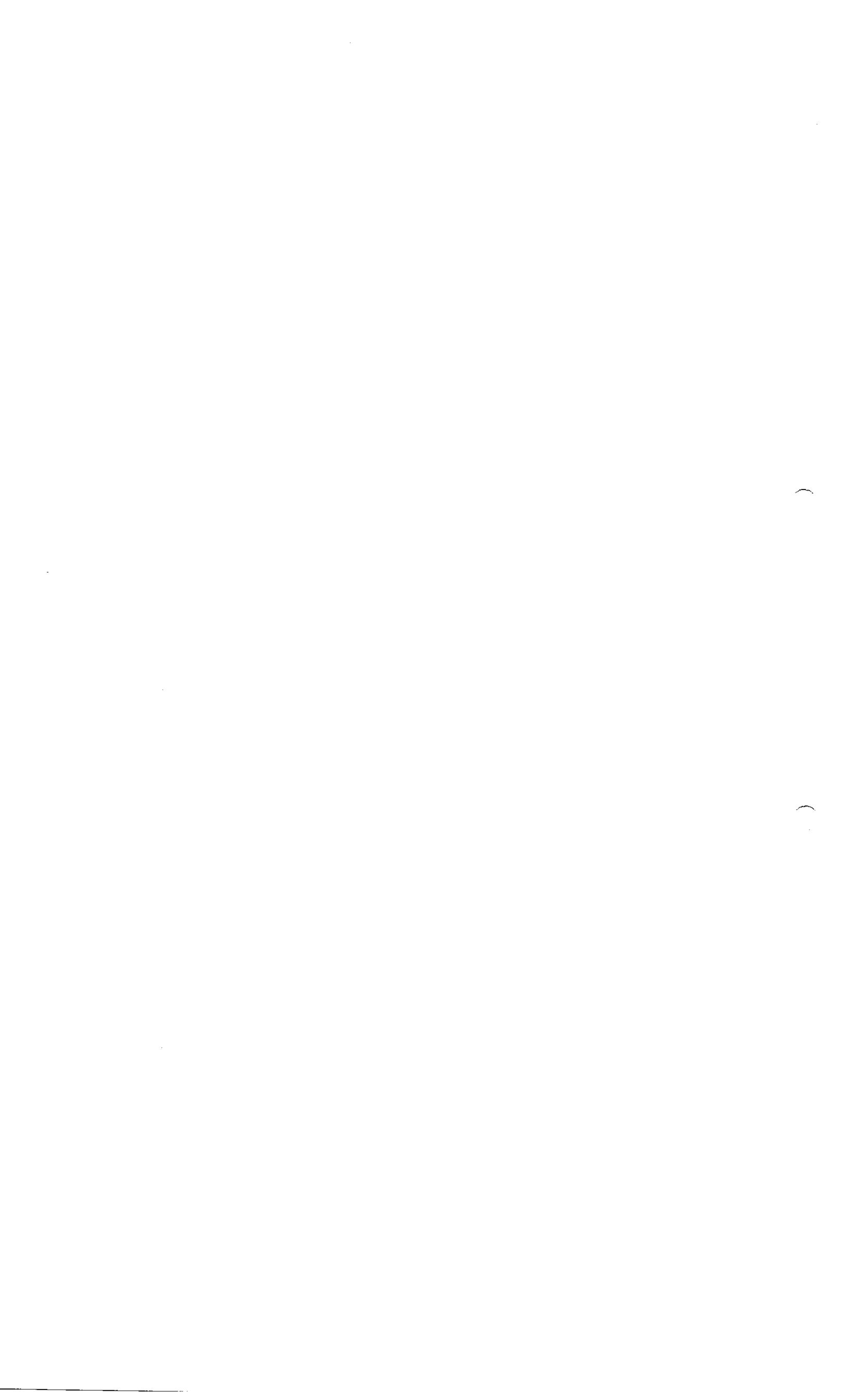
Los registros de calificación y validación se deben mantener al menos un año después de la fecha de vencimiento del último producto medicinal, elaborado en las condiciones por las que se aprueba el documento. Por lo tanto, los registros se conservan durante diez años a partir de que estos se vuelven obsoletos.

Propiedad del grupo sanofi-aventis – estrictamente confidencial


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

Página 38





4.1.7 Disposiciones de los registros electrónicos

Los registros electrónicos de las BPM se protegen contra daños intencionales o accidentales y se conserva su disponibilidad, integridad y autenticidad. Se realizan copias de seguridad en intervalos regulares de acuerdo con un procedimiento aprobado. Estas copias de seguridad se almacenan en una ubicación separada y segura. Los equipos y software utilizados para realizar las copias de seguridad de los registros electrónicos de BPM son aptos.

El sistema puede generar una copia precisa de los registros electrónicos de BPM que contiene, en papel y en formato electrónico.

Se registran todas las medidas de creación, modificación o eliminación de registros electrónicos de BPM. Los cambios realizados en los registros electrónicos de BPM no impiden ver claramente la información previamente registrada y se identifica la fecha de realización del cambio.

4.2 OTRA DOCUMENTACIÓN RELACIONADA CON LA CALIDAD DEL PRODUCTO

Los siguientes documentos se encuentran disponibles y en uso:

- Especificaciones del equipo
- Procedimientos operativos estándar
- Procedimientos de capacitación y de control de calidad
- Especificaciones de programas de computación
- Control de la documentación de las desviaciones del proceso
- Documentos de calibración y prueba
- Documentos de validación
- Conciliación de lotes de materias primas y componentes de acondicionamiento principales





5 PRODUCCIÓN

5.1 DESCRIPCIÓN DE LAS OPERACIONES DE PRODUCCIÓN

5.1.1 Producción de productos sólidos

Después de la aprobación y de cualquier operación de cribado o de revisión de seguridad de materias primas, se llevan a cabo operaciones de granulación húmeda en los ingredientes activos y excipientes, utilizando los aglutinantes apropiados. El granulado luego se seca y se criba o muele para obtener un material con las características físicas y de tamaño necesarias. El granulado se puede mezclar con otros excipientes o lubricantes.

Las materias primas, tanto los ingredientes activos como los excipientes para los productos de compresión directa, luego de la aprobación, se manipulan en el área de mezclado. Los recipientes se colocan sobre la báscula electrónica, la cual está conectada al cargador de la criba. Los recipientes, luego de la mezcla, se llevan al entrepiso y se colocan en los puertos de la máquina de compresión y encapsulado.

Luego de la compresión, los centros de las tabletas se transfieren a la salas de recubrimiento donde son recubiertos.

5.1.2 Producción de productos líquidos

Todos los equipos utilizados durante los diferentes pasos de la elaboración se limpian y verifican de acuerdo con los procedimientos estándar vigentes en cada área. En un reactor apropiado al vacío se prepara una solución o suspensión (de acuerdo con el registro de lote) que contiene el fármaco activo. Los tanques de almacenamiento se conectan directamente con todas las líneas de acondicionamiento líquido. Los tanques móviles se pueden utilizar para alimentar la línea de gotas.

La línea de acondicionamiento de jarabe se utiliza para el acondicionamiento de volúmenes y está compuesta por una desempaquetadora, un soplador de botella, una máquina de llenado, una máquina de colocación de tapas, un aplicador de cubetas de dosificación, una etiquetadora, una máquina de acondicionamiento, una máquina empacadora de cajas automática y un paletizador.

La línea de acondicionamiento de gotas está equipada con una máquina de llenado y de colocación de tapas, una etiquetadora, una máquina de acondicionamiento, un controlador de peso y una máquina empacadora de cajas automática.



5.1.3 Producción de productos estériles

Los productos estériles incluyen soluciones líquidas en ampollas o viales, y soluciones liofilizadas en ampollas o viales. Todos los productos inyectables, incluidos los productos que requieren una esterilización terminal, se rellenan mediante un proceso aséptico en el área de Grado A.

Los pasos de producción de un producto inyectable típico, ya sea líquido o liofilizado, se pueden describir de la siguiente manera:

6. El departamento de abastecimiento le suministra al área estéril las cantidades correctas de materias primas y de componentes de acondicionamiento principales.
7. Los componentes de acondicionamiento principales y los equipos de procesamiento se lavan y esterilizan antes de ingresar al área aséptica.
8. Luego de la esterilización, los materiales se transfieren a la sala de procesamiento correspondiente en el área aséptica y se mantienen bajo flujo de aire laminar (*Laminar Air Flow*, LAF). Las operaciones de transferencia de los viales y de las ampollas se llevan a cabo bajo flujo laminar.
9. En las áreas de preparación de solución, las materias primas se evalúan y las soluciones se preparan de acuerdo con las especificaciones que figuran en el Registro de Producción de Lotes. Las pruebas químicas y físicas necesarias se llevan a cabo en las etapas durante el proceso.
10. Las soluciones preparadas se filtran mediante un filtro de membrana de 0,22 μm y se recolectan en recipientes estériles sin pirógenos en el área aséptica antes del llenado, O BIEN se filtran mediante un filtro de membrana de 0,22 μm y se transfieren en línea a las máquinas de llenado.

Los siguientes pasos son para los productos liofilizados en viales y ampollas:

1. Las soluciones almacenadas en recipientes receptores móviles sin pirógenos se filtran nuevamente mediante un segundo filtro de membrana de 0,22 μm y se transfieren a las máquinas de llenado. Las soluciones filtradas en línea se vuelven a filtrar de esta manera mediante un filtro de membrana de 0,22 μm y se transfieren en línea a la máquina de llenado. El paso de llenado se lleva a cabo en las máquinas de llenado de viales o en la máquina de llenado de ampollas. Además, este paso se lleva a cabo bajo condiciones asépticas en cabinas de flujo laminar de Grado A al igual que la colocación de tapones o tapas (viales) o el sellado (ampollas). La filtración doble de las soluciones antes del llenado está estandarizada para los productos no esterilizados de manera terminal.
2. Los recipientes llenos se transfieren a los liofilizadores y se cargan en los estantes del liofilizador.





3. Al final del ciclo, los tapones se asientan por completo en los viales antes de abrir la cámara. Los viales se retiran de los liofilizadores y se transfieren a las máquinas de cierre que sellan los cierres. Las ampollas se transfieren a las máquinas selladoras de ampollas.
4. El producto terminado se lleva al área de inspección para ser inspeccionado.

Los siguientes pasos son para los productos líquidos en viales y ampollas:

1. Las soluciones filtradas almacenadas en recipientes receptores móviles sin pirógenos se filtran nuevamente mediante un segundo filtro de membrana de 0,22 μm y se transfieren a las máquinas de llenado. Las soluciones filtradas en línea se vuelven a filtrar de esta manera mediante un filtro de membrana de 0,22 μm y se transfieren en línea a la máquina de llenado. El paso de llenado se lleva a cabo mediante máquinas de llenado de viales o de ampollas. Además, este paso se lleva a cabo bajo condiciones asépticas en cabinas de flujo laminar de Grado A. La filtración doble de las soluciones antes del llenado está estandarizada para los productos no esterilizados de manera terminal.
2. A los viales, una vez llenos, se les coloca los tapones o las tapas y luego se sellan. Las ampollas se sellan con la máquina de sellado.
3. Los productos que requieren esterilización terminal se transfieren a la autoclave donde se lleva a cabo el ciclo de esterilización apropiado.
4. Luego de la esterilización o el sellado, el producto (ampolla) se transfiere al área para una inspección electrónica para identificar la presencia de cualquier partícula. Posteriormente, las ampollas se evalúan para detectar la presencia de microgrietas mediante la máquina de inspección. Los viales se inspeccionan para detectar materiales extraños de manera manual por los operadores o por la máquina electrónica.

Consulte los diagramas de flujos en el anexo N.º 2.

5.2 DISPOSICIONES PARA LA MANIPULACIÓN DE LOS MATERIALES DE INICIO Y DE ACONDICIONAMIENTO Y DE LOS PRODUCTOS A GRANEL Y FINALIZADOS

Los materiales de inicio y los componentes de acondicionamiento se compran solamente a los proveedores aprobados por la función de Aseguramiento de Calidad.

Cuando se recibe un material en la planta, se almacena en el depósito para evaluar el cumplimiento de los datos de la factura de entrega con respecto a la orden de compra y para evaluar el aspecto (el contenido de la etiqueta del proveedor, la integridad y la fecha de vencimiento, si corresponde). También en la recepción se lleva a cabo un control del peso total. Si se rechaza un lote, se transfiere a un área separada.

Los productos se declaran en el sistema computarizado. Luego, se les otorga un número de lote de la empresa y se coloca una etiqueta con código de barra para identificar cada recipiente. Se toman muestras para los análisis de laboratorio. Luego, los productos se pueden almacenar. Todas las operaciones están conectadas con el sistema computarizado en cuanto al funcionamiento y la

Propiedad del grupo sanofi-aventis – estrictamente confidencial

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



trazabilidad. La toma de muestras se lleva a cabo evitando la contaminación (por ej., flujo de aire laminar para materias primas).

El departamento de Control de Calidad inspecciona la entrega, toma muestras de acuerdo con los cronogramas definidos y las evalúa con respecto a las especificaciones y los métodos autorizados. De manera alternativa, se pueden suministrar y utilizar muestras previamente extraídas o éstas se pueden reducir si se reciben certificados de conformidad de proveedores confiables. Sin embargo, se lleva a cabo una prueba de identidad en cada recipiente de material de inicio, a menos que se justifique claramente una reducción en este régimen. Además, la prueba de los componentes de acondicionamiento incluye una prueba de identificación sobre los materiales de contacto del producto y un examen de todo el material impreso para verificar la corrección de los textos.

5.2.1 Control de la elaboración a granel

Durante el proceso, la finalización de los pasos claves se registra mediante la firma del operador en los registros de producción de lotes (*Batch Production Records*, BPR). Los pasos fundamentales se someten a revisiones de un segundo operador. Los parámetros medibles se registran en los BPR o los diagramas o listados del equipo de monitoreo y control se conservan junto con los BPR.

Los números de lote de los materiales de inicio y los componentes utilizados se registran en los BPR.

Los controles durante el proceso son llevados a cabo por operadores y los resultados se registran en los BPR o en diagramas apropiados que se conservan con los BPR. El grupo de calidad realiza determinadas revisiones. Todos los controles durante el proceso son revisados por el Departamento de Calidad antes de la aprobación del producto.

El uso de los BPR garantiza el cumplimiento con la autorización de comercialización.

5.2.2 Control del acondicionamiento

Los lotes del producto a granel se procesan normalmente para ser acondicionados con la aprobación total del Departamento de Control de Calidad, aunque a modo excepcional se pueden autorizar antes de la aprobación. Solo las entregas aprobadas de componentes pueden ser utilizadas.

Los controles durante el proceso de los materiales del envase comprenden la verificación del uso del material correcto, las menciones impresas (número de lote, fecha de vencimiento), la presencia de todos los elementos (prospecto, por ejemplo) y el aspecto del producto terminado.

Los controles durante el proceso son realizados por los operadores y se registran en los diagramas que se conservan junto con el archivo de registro de lote. Rigen procedimientos estrictos de despeje de la línea.



5.2.3 Cuarentena y aprobación de los productos terminados

La planta de elaboración identifica claramente cada palé de producto terminado en cuarentena utilizando una cubierta azul y una etiqueta que indica las características y las operaciones del producto que se llevarán a cabo. Los palés son envueltos completamente en papel film. Los registros del control de producción y calidad se revisan como parte del proceso de autorización de la aprobación del lote. La decisión de aprobación del lote se documenta en el registro de lote.

5.2.4 Función de las personas calificadas

La persona calificada es responsable de la aprobación del lote.

5.3 DISPOSICIONES PARA EL REPROCESAMIENTO

En la planta de Anagni solamente se realiza el reprocesamiento. El reprocesamiento de cada producto se debe justificar técnicamente y se tiene que llevar a cabo de acuerdo con un protocolo por escrito, aprobado después de la investigación del posible impacto en la calidad, después de la evaluación de su viabilidad y después de la verificación del cumplimiento con los archivos de registro.

El reprocesamiento de los productos se evalúa cuidadosamente antes de que se pueda tomar cualquier decisión. Cuando los productos con parámetros fundamentales pueden verse afectados adversamente por el reprocesamiento, dichas operaciones no se permiten. Dependiendo de las circunstancias, se puede decidir sobre el uso de diferentes flujos operativos de reprocesamiento, en cualquier caso, todas las operaciones se deben llevar a cabo de acuerdo con las BPM actuales.

Cualquier operación de reprocesamiento se documenta en el registro de elaboración del lote. Se logra por completo la trazabilidad de todos los lotes obtenida de la adaptación o del reprocesamiento.

5.4 DISPOSICIONES PARA LA MANIPULACIÓN DE MATERIALES Y PRODUCTOS RECHAZADOS

El estado del producto y de los materiales se identifica claramente en todo momento.

En el depósito, se proporcionan áreas identificadas con acceso controlado para los materiales rechazados.

También se etiqueta el estado de todos los materiales rechazados en el sistema computarizado.

Periódicamente, de acuerdo con la función competente, la firma del contratista lleva a cabo la destrucción de estos materiales y el Departamento de Higiene, Seguridad y Medio Ambiente (*Health, Safety and Environment*, HSE) almacena la documentación que garantiza la destrucción de los materiales rechazados.



5.5 VALIDACIÓN DEL PROCESO

La validación del proceso se debe aplicar a todos los productos medicinales nuevos y a cualquier cambio importante a lo antes mencionado.

La optimización del proceso se relaciona con el proceso de validación y ocurre antes de éste. La documentación del lote maestro se prepara solamente después de que los parámetros fundamentales del proceso se hayan identificado y después de que las configuraciones del equipo, las especificaciones de los componentes y las condiciones ambientales se hayan determinado.

La validación del proceso puede comenzar solamente después del establecimiento de un plan o protocolo aprobado.

Se establece un informe de validación después de la validación del proceso.

Propiedad del grupo sanofi-aventis – estrictamente confidencial


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

Página 45



6 CONTROL DE CALIDAD

6.1 ACTIVIDADES DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

6.1.1 Elementos del sistema de control de calidad

El Departamento de Control de Calidad es independiente del departamento de producción con respecto a su organización.

Todos los equipos de análisis son adecuados para el propósito deseado, son aptos y están calibrados, y cuentan con mantenimiento. Se conservan los registros y la documentación adecuados para cada instrumento. Las pruebas se realizan utilizando las especificaciones aprobadas correspondientes (pruebas, métodos y criterios de aceptación).

Todas las pruebas de control de calidad se llevan a cabo utilizando los métodos aprobados y validados correspondientes. Los estándares de referencia utilizados durante la prueba son aptos, trazables y se encuentran almacenados de manera apropiada.

Principales tareas y responsabilidad del Departamento de Control de Calidad:

- Análisis químicos, biológicos y microbiológicos de materias primas, servicios, productos intermedios y productos terminados
- Actualización de métodos analíticos
- Revisión de especificaciones
- Aprobación del protocolo y del informe de estabilidad
- Evaluación del acuerdo técnico de los materiales de inicio y de acondicionamiento
- Administración fuera de especificación (*Out of Specification*, OOS)/fuera de tendencia (*Out of Trend*, OOT)
- Calificación y calibración de los instrumentos de laboratorio
- Investigación de los problemas de producción relacionados con los componentes
- Análisis de las muestras para la validación del proceso
- Estudios de estabilidad
- Almacenamiento de muestras retenidas
- Monitoreo ambiental de las áreas de elaboración y llenado

Propiedad del grupo sanofi-aventis – estrictamente confidencial


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

Página 46



- Garantía de esterilidad de los lotes
- Control de procesos estadísticos/control de calidad estadística

6.1.2 Revisión y liberación de la documentación

La revisión de la documentación del lote y la aprobación de la documentación final tiene lugar en el Departamento de Aseguramiento de Calidad.

6.1.3 Disposición de los documentos

Consulte el capítulo 4.

Propiedad del grupo sanofi-aventis – estrictamente confidencial


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





7 ELABORACIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

7.1 DESCRIPCIÓN DE LA FORMA EN LA QUE SE EVALÚA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BPM POR PARTE DEL CONTRATADO

Se selecciona un subcontratista solamente si éste cumple con los requisitos reguladores de BPM mundiales y locales, y con los requisitos pertinentes de sanofi-aventis. Se tiene en cuenta la experiencia previa con el subcontratista para proporcionar productos, según corresponda.

El proceso de evaluación para la selección y la aprobación de un subcontratista se basan en una auditoría relacionada con la calidad, la cual incluye la evaluación de criterios reguladores, del sistema de calidad, del proceso o del producto.

Antes de comenzar con el suministro de los productos, se establece un contrato con el subcontratista, el cual incluye un acuerdo de calidad que detalla las funciones y las responsabilidades de las partes involucradas.

El representante de calidad es responsable de garantizar que a los subcontratistas se los audite regularmente con respecto a las BPM y el cumplimiento de las regulaciones.

La evaluación de rutina del subcontratista se lleva a cabo de manera regular teniendo en cuenta el historial de rendimiento, las regulaciones y los criterios de BPM. Si los criterios requeridos no se cumplen, el estado del subcontratista puede cambiar de aprobado a no aprobado.



8 DISTRIBUCIÓN, QUEJAS Y RETIRO DE UN PRODUCTO DEL MERCADO

8.1 DISPOSICIONES Y SISTEMA DE REGISTRO PARA LA DISTRIBUCIÓN

8.1.1 Depósito

Las instalaciones del depósito están diseñadas para prevenir contaminación, infección por plagas, confusiones o contaminación cruzada durante la recepción, el almacenamiento, la toma de muestras y la distribución. En consecuencia, todas las áreas del depósito están controladas y el acceso está limitado solamente al personal autorizado, el cual entra y sale con una credencial de identificación que pasa por una verificación electrónica.

El centro de distribución que recibe los productos terminados desde el departamento de producción también está equipado con un sistema interno antiintrusión perimétrico, el cual es activado y desactivado por el personal autorizado. Todas las operaciones se registran automáticamente. En caso de intrusión, se dispara una alarma por fuera del centro de distribución y en la estación de seguridad.

Las instalaciones están diseñadas para garantizar seguridad, protección y condiciones de almacenamiento seguras y apropiadas de los materiales y los productos.

8.1.2 Entorno del depósito

La temperatura y la humedad se registran y controlan cuando es necesario. Se lleva a cabo un mapeo de la temperatura (incluidas las variaciones estacionales) del depósito.

Las condiciones de luz, temperatura y humedad son las apropiadas para que el almacenamiento cumpla con los requisitos de etiquetado.

Los materiales y los productos están protegidos contra elementos externos, como basura, polvo y plagas. La limpieza y el mantenimiento se llevan a cabo de acuerdo con procedimientos por escrito sin generar un impacto adverso sobre los materiales o productos.

8.1.3 Depósito refrigerado

Se dispone de un almacenamiento debidamente refrigerado.

8.1.4 Almacenamiento de materiales

Los palés almacenados contienen solamente un lote de los productos.



8.1.5 Control del estado de los productos

Se proporcionan áreas seguras y apartadas para los productos rechazados, devueltos, retirados del mercado y recuperados.

Las etiquetas se almacenan de forma segura y solamente el personal autorizado tiene acceso a ellas.

8.1.6 Métodos de distribución a los clientes

Tabla 13 Distribución a los clientes

Circuitos de distribución	S/N
Distribuidor mayorista	No
Farmacias	No
Establecimientos de salud y otras infraestructuras	No
Distribución mayorista para exportación	No
Centro de distribución de sanofi-aventis	Sí
Filiales de sanofi-aventis	Sí

8.1.7 Identificación del número de lote

Los productos no se recogen a menos que tengan el estado de aprobados y se seleccionan según la aplicación del procedimiento primero en caducar, primero en salir (*First Expiry First Out, FEFO*). La identidad del lote se registra automáticamente en el pedido. El Departamento de Distribución conserva un registro de cada pedido.

8.2 DISPOSICIONES PARA EL MANEJO DE QUEJAS Y RETIROS DE UN PRODUCTO DEL MERCADO

8.2.1 Quejas

Existe un procedimiento por escrito para las quejas técnicas del producto (*Product Technical Complaints, PTC*).

El responsable de calidad afiliado (*Affiliate Quality Officer, AQO*) es responsable de recopilar y procesar cualquier queja técnica del producto (PTC) relacionada con los productos. El AQO también es responsable de enviar las PTC y cualquier muestra relacionada, en caso de que se reciba, a la planta de elaboración para su investigación. El AQO es responsable de responder ante el reclamante y del cierre del caso de la queja.

El gerente de calidad de la planta y la persona calificada de la planta de Anagni son responsables de designar a una persona que maneje la investigación de la queja y que garantice la



implementación de cualquier medida correctiva o preventiva para evitar que el problema vuelva a ocurrir.

El punto central de la planta de las PTC, delegado por la persona calificada, maneja la investigación, prepara los informes y le comunica la conclusión de la investigación al reclamante (AQO, cliente directo, etc.)

El informe de investigación de quejas especifica el nombre del producto y la naturaleza de la queja. Éste incluye los resultados de la investigación llevada a cabo, la revisión del registro de lote, el examen de las muestras retenidas y una descripción de las medidas correctivas y preventivas que se deberán tomar y seguir.

Los registros de las quejas se conservan como mínimo durante 10 años.

8.2.2 Retiro de productos del mercado

La empresa cuenta con un procedimiento por escrito, donde se describe la secuencia de pasos que se deberán seguir al tener que retirar un producto del mercado.

Estos pasos comprenden las siguientes acciones:

- La identificación de un riesgo potencial
- Las causas de riesgo y la identificación de las medidas correctivas y preventivas (*Corrective and Preventive Measures, CAPA*)/evaluación del nivel crítico
- Recuperación de los datos de distribución
- Decisión de retirar el producto del mercado
- Notificación a los clientes
- Recibo/separación de los productos devueltos
- Destrucción de los productos devueltos

Cualquier riesgo importante relacionado puede ser identificado a través de una fuente externa (es decir, quejas y autoridades de la salud) o por la planta de elaboración o los centros de distribución.

En estos casos, el gerente de calidad de la planta y la persona calificada comunican de inmediato los detalles al Departamento de Administración de Riesgos de Cumplimiento y Calidad Industrial.


Este departamento es responsable de coordinar las investigaciones llevadas a cabo en las plantas de producción o distribución y de administrar el Comité Directivo de alerta de calidad.

La persona calificada es responsable de la comunicación con las Autoridades Regulatorias locales.



La decisión de retirar un producto del mercado es tomada por el personal de la planta junto con el responsable de calidad afiliado, la Administración de Riesgo Corporativo y la autoridad competente.

Los productos comercializados son devueltos desde las farmacias, los hospitales y las filiales hacia el mayorista o centro de distribución local identificado en la carta de retiro de productos del mercado.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

