

## ANEXO TÉCNICO

### ● ~~Contenido mínimo del Certificado de buenas prácticas de fabricación y control.~~

~~El certificado debe incluir:~~

~~Identificación de la autoridad sanitaria que emite el certificado.~~

~~Nombre de la empresa/razón social a la cual se certifica.~~

~~Dirección de la planta fabricante.~~

~~Número de funcionamiento de la empresa.~~

~~Párrafo que incluya indicación de que cumple con las Buenas prácticas de Fabricación y Control, (cada EP lo identificará como legislación vigente o normativa utilizada).~~

~~Líneas de producción, forma farmacéutica y en el caso de que se trate de principios activos segregados indicar clase. En el caso de que el establecimiento no realice todas las etapas del proceso de fabricación, deberá especificarse la o las etapas productivas.~~

~~Firma de persona responsable por la emisión del certificado.~~

~~Fecha de emisión y vigencia del certificado.~~

●

●

●

### Documento de trabajo

### Aplicación de directrices y análisis de riesgo para la clasificación de deficiencias de BPF y C.

~~Este certificado caducará en caso de incorporación o modificación de procesos, condiciones o tipos de productos, cambios en la actividad de la Empresa, o si se constata incumplimiento de B.P.F y C. Brasil lo tiene en la reglamentación y Argentina no lo incluye.~~

### Clasificación de deficiencias según Análisis de riesgoDefiniciones:

**DEFICIENCIA CRÍTICA:** Se entiende por deficiencia crítica de cumplimiento de las BPF a toda deficiencia que pueda afectar en forma directa la calidad del producto y/o pueda resultar un riesgo para la salud en forma inminente o potencial; cualquier observación que involucre fraude, tergiversación o falsificación de productos o datos.

Con formato

**DEFICIENCIA MAYOR:** Se entiende por deficiencia mayor de cumplimiento de las BPF a toda deficiencia que, sin clasificarse como crítica, pueda derivar en un producto que no cumple con su autorización de comercialización; ~~e a toda~~

Con formato

deficiencia que indica una falla en los procedimientos de liberación de lotes; o a una suma de "OTRAS DEFICIENCIAS" que por sí solas no se clasifiquen como mayores, pero que juntas pueden representar una deficiencia mayor. La denominación M+ aplica a aquellas deficiencias mayores que pueden transformarse en deficiencias críticas.

Con formato

**OTRAS DEFICIENCIAS:** Deficiencias de cumplimiento de las BPF que sin clasificarse como críticas ni como mayores, representan un desvío de dicha norma.

Con formato

**PLAN DE VALIDACIÓN:** Se entenderá como tal aquel que al momento de la inspección se encuentre en curso, de acuerdo a su programa y con un mínimo de 6 (seis) meses de comenzado. A ser evaluada, así como las deficiencias que incluyan éstas definiciones.

Con formato

**INCLUIDO en UN PLAN DE VALIDACION:** Se entenderá así a todo proceso o técnica, cuya validación se encuentre incluida en el Programa del Plan de Validación. A ser evaluada, así como las deficiencias que incluyan éstas definiciones.

Con formato

Con formato

Clasificación de deficiencias;

Con formato

#### ADMINISTRACION E INFORMACION GENERAL

➤ Ausencia de autorización del funcionamiento del establecimiento por la Autoridad Sanitaria competente. **CRITICO**

Con formato

➤ Ausencia del Director Técnico, del Co-Director Técnico y del profesional responsable según organigrama estando la planta en actividad. **CRITICO**

Con formato

#### GARANTÍA DE CALIDAD

Con formato

➤ Inexistencia en la empresa de un Programa, Sistema de Garantía de Calidad. **CRITICO**

Con formato

Con formato

➤ Incumplimiento no justificado de las actividades/programas de Garantía de Calidad de la empresa. **M+**

#### RECURSOS HUMANOS:

Con formato

- Falta de independencia entre Control de Calidad y Producción.

Con formato

CRITICO

Con formato

- Encargados de Control de calidad o Producción que no posean una carrera de grado universitario en el área relacionada al trabajo llevado a cabo y no cuente con la experiencia práctica suficiente en el área bajo su responsabilidad. **M+** (significaría una deficiencia crítica para aquellos fabricantes de productos de alto riesgo o críticos).

#### INSTALACIONES: Condiciones Generales

Con formato

- Evidencia de acumulación de residuos / materiales extraños que indique falta de limpieza en áreas de fabricación. CRITICO

Con formato

Con formato

- **Inexistencia de sistema de filtración de aire para evitar la contaminación del ambiente con materias primas y /o productos, que pueda generarse durante las actividades de producción.** Aplica a medio ambiente. Canadá crítico. A evaluar.

Con formato

- Deficiente funcionamiento del sistema de manejo de aire que puede generar una posible contaminación cruzada. **CRITICO**

Con formato

- Producción de productos diferentes, en forma simultánea en un mismo ambiente que pueda conducir a mezclas o contaminación cruzada entre productos. CRITICO

Con formato

1. Ausencia de vestuarios generales de planta separados de las áreas de producción y control y / o falta de provisión de la vestimenta de trabajo.

CRITICO

Con formato

2. Uso de las instalaciones para fines no autorizados por la Autoridad Sanitaria competente. CRITICO

#### SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA

Con formato

- Calidad de agua reiteradamente fuera de especificaciones de Farmacopeas debido a deficiente mantenimiento u operación del sistema de tratamiento. CRITICO

Con formato

## DEPÓSITOS

Con formato

- Área de muestreo de materias primas no separada o precauciones insuficientes para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada durante el muestreo de materias primas. **CRITICO**
- Inadecuadas prácticas de manejo de **productos** en cuarentena, rechazados o retirados del mercado que permitan su comercialización. **CRITICO**
- Ausencia de registros de distribución primaria de productos terminados. **CRITICO**

Con formato

Con formato

Con formato

## DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN

Con formato

- Falta de registros que evidencien el uso adecuado de material de acondicionamiento codificado y no codificado (incluyendo el almacenamiento, distribución, impresión y descarte). **M+**
- Falta de identificación propia de materiales en proceso y de áreas de producción generando una alta probabilidad de mezclas. **CRITICO**
- Ausencia de inscripción/habilitación por parte de la Autoridad Sanitaria competente de los laboratorios terceristas contratados. **CRITICO**
- Ausencia de documentación que certifique la inscripción/habilitación por parte de la Autoridad sanitaria competente de los laboratorios terceristas contratados y de los contratos correspondientes. **M**

Con formato

Con formato

Con formato

## CENTRAL DE PESADAS

Con formato

1. Falta de área físicamente separada para central de pesadas. **CRITICO** (se excluyen los segregados, fraccionamiento y mezcla de sólidos estériles que podrán ser pesados en las áreas de producción).
2. Falta de sistemas para la extracción localizada de polvos y filtración de aire. **CRITICO**

Con formato

Con formato

## PRODUCCIÓN: Productos Segregados

Con formato

- Falta de independencia y autonomía de áreas de producción de productos segregados, respecto de otras áreas de producción (ya sea de productos segregados o no segregados). **CRITICO**
- Uso de vestimenta no exclusiva para la elaboración de estos productos. **CRITICO**

Con formato

Con formato

#### PRODUCCIÓN: Operaciones

Con formato

- Estudios de validación incompletos/ausencia para procesos críticos de elaboración. **M+**

Con formato

#### CONTROL DE CALIDAD

Con formato

- No se asegura la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima antes de su uso. **CRITICO**
- No se encuentra disponible en las instalaciones del establecimiento la persona a cargo de Control de Calidad. **CRITICO**
- El Departamento de Control de Calidad no es una unidad distinta e independiente de producción, careciendo del real poder de decisión. **CRITICO**

Con formato

Con formato

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. Para sacar,

Con formato

- Para los laboratorios de ensayo, los sistemas y controles realizados para la calificación, operación, calibración y mantenimiento de equipos, estándares, soluciones, y los registros correspondientes no aseguran que los resultados y conclusiones generados son exactos, precisos y confiables. **M+**
- Los métodos de control de principios activos y producto terminado no codificados no están incluidos en el plan de validación. **CRITICO**

Con formato

### **SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN Y RETIRO DEL MERCADO**

## DEPÓSITOS

Con formato

- Productos disponibles para su comercialización sin previa autorización del Responsable Técnico/Dirección Técnica o de profesional autorizado por la misma. **CRÍTICO**

Con formato

Con formato

## DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Fórmula maestra:

- Evidencia de adulteración de las órdenes de fabricación. **CRÍTICO**
- Evidencia de adulteración de registros. **CRÍTICO**

Con formato

Con formato

## DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Registro de proceso de lote

Con formato

- Ausencia de registros de proceso de lotes (batch records). **CRÍTICO**

Con formato

## PRODUCCIÓN: Equipamiento

Con formato

- Evidencia de contaminación de materias primas, materiales de acondicionamiento primario, productos semielaborados y productos terminados aprobados con materiales extraños, como grasa, aceites, herrumbre, partículas o elementos provenientes de los equipos, agentes fumigantes y rodenticidas. **CRÍTICO**

Con formato

## CONTROL DE CALIDAD

Con formato

- Evidencia de adulteración de datos y/o resultados analíticos. **CRÍTICO**
- Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos terminados para la venta. **CRÍTICO**
- Falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque. **CRÍTICO**
- Falta de un programa y/o procedimiento de reanálisis de materias primas. **MAYOR u OTRA. A ser evaluado, consulta con OMS 37**

Con formato

Con formato

Con formato

Con formato

• SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN DE DETERMINADA LÍNEA / PRODUCTO / LOTE

INSTALACIONES: Condiciones Generales

3. Servicios y sistemas que puedan afectar la calidad del/los producto/s no incluidos en un Plan de Calificaciones. CRITICO

4. 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. M+

➤ La limpieza de equipos y áreas de producción no está incluida en el plan de validaciones. CRITICO

➤ Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada. CRITICO

➤ Falta de limpieza de áreas entre el procesamiento de distintos productos. CRITICO

➤ Falta de limpieza entre el procesamiento de distintos lotes del mismo producto, elaborados en días sucesivos, no avalado el lapso mayor por una validación de limpieza. M

➤ Instalaciones y servicios con evidente falta de limpieza, ubicadas directamente encima de productos expuestos o de los equipos de manufactura. CRITICO

➤ Pisos, paredes y cielorrasos, en áreas de manufactura, con evidencia de falta de limpieza. CRITICO

• Existencia de drenajes en las áreas de elaboración aséptica y llenado aséptico. CRITICO

➤ Temperatura, humedad y/o condiciones de iluminación no controladas o monitoreadas cuando se requiere y/o fuera de especificaciones. M

SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

➤ No se hacen ensayos microbiológicos los días de uso o con una frecuencia establecida debidamente validada en el caso de sistemas de producción de agua purificada continuos. M

➤ No se hacen ensayos microbiológicos los días de uso en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos. CRITICO

Con formato

➤ No se hacen ensayos ~~fisicoquímicos codificados en farmacopeas F.E, USP, en la FA actualizada~~ fisicoquímicos codificados, o según métodos alternativos validados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos. OTRO o M

Con formato

Con formato

Con formato

➤ No se hacen análisis fisicoquímicos diarios o con una frecuencia establecida según las metodologías establecidas ~~por las ediciones en la farmacopeas vigentes de la F.E o USP, o actualizada de la FA, o según métodos alternativos validados,~~ en el caso de sistemas de producción de agua purificada continuos. OTRO o M

Con formato

Con formato

Con formato

➤ Distribución de agua purificada a través de cañerías de material no sanitario. M

#### SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua para Inyectables

Con formato

➤ ~~Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua para inyectables. ectables. CRITICO,~~

Con formato

Con formato

➤ 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 por las farmacopeas vigentes. CRITICO,~~

Con formato

Con formato

Con formato

➤ Utilización del agua para inyectables conservada más allá de la jornada de trabajo sin haberse mantenido a más de 70 °C o a menos de 4 °C y con recirculación constante por un anillo hasta los puntos de uso. A evaluar.

Con formato

➤ Ausencia de plan de validación del almacenamiento a esa temperatura (más de 70 °C o a menos de 4 °C). A evaluar, según informes OMS 45.

Con formato

➤ No se hacen ensayos microbiológicos y de endotoxinas en los días de uso o con una frecuencia establecida debidamente validada en el caso de sistemas de producción de agua para inyectables continuos. CRITICO

Con formato



➤ No se hacen ensayos microbiológicos y de endotoxinas de cada lote en el caso de sistemas de producción no continuos de agua para inyectables. **CRITICO**

Con formato

➤ 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. **CRITICO**

Con formato

➤ No se hacen análisis fisicoquímicos los días de uso según las metodologías codificadas ~~en las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA, o según métodos alternativos validados~~, en el caso de sistemas de producción de agua para inyectables continuos. **CRITICO**

Con formato

Con formato

Con formato

➤ **Ausencia o Re**validación **inadecuada** **deficiente** de los sistemas de obtención de agua para inyectables luego de efectuar cambios que puedan afectar la calidad de la misma. **CRITICO**

Con formato

Con formato

Con formato

➤ No se utiliza ~~agua para inyectables~~ para el enjuague final de los equipos o componentes utilizados en la fabricación de productos ~~parenterales~~ **parenterales**. **CRITICO**

Con formato

Con formato

### Las siguientes deficiencias no han sido analizadas y evaluadas por el

GT:

Con formato

CENTRAL DE PESADAS

3. Falta de adecuación de la temperatura, humedad, iluminación especial si lo requieren las drogas manipuladas.

### DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCION: Registro de Proceso de Lote

Con formato

➤ Falta de PON que establezca medidas para garantizar la trazabilidad de cada

Con formato

lote, en caso de fabricarse simultáneamente diferentes lotes del mismo producto en una misma área.

➤ Falta de liberación de líneas de producción entre distintas elaboraciones o liberaciones no documentadas

- Falta de control de los instrumentos críticos de medición o falta de documentación de esos controles
- Reprocesamiento o retrabajo no contemplados en PON de desvíos.

#### PRODUCCIÓN: Equipamiento

Con formato

- El equipamiento utilizado en operaciones de fabricación complejas o de productos críticos, no está incluido en el plan de calificaciones.
- Existencia de máquinas comprimidoras instaladas en un mismo ambiente
- Los materiales empleados en la construcción de los equipos no son compatibles con los principios activos que entran en contacto con ellos.
- Falta de limpieza de elementos de manipulación de drogas.
- El equipamiento para producción es de características no sanitarias (material poroso, de difícil limpieza, liberador de partículas, etc.).

Con formato

#### PRODUCCIÓN: Operaciones

Con formato

- La transferencia de graneles/semielaborados entre etapas de producción no se realiza de forma de evitar la contaminación de los mismos.
- Los equipos como horno de despirogenado, autoclave, estufas de secado, etc. contienen más de un producto al mismo tiempo con posibilidad de contaminación cruzada o mezcla.
- Realización de actividades ajenas a la fabricación en áreas de fabricación.
- Realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin.
- Existencia de recipientes abiertos, fuera de la áreas de producción, conteniendo producto semielaborado.
- Las suspensiones y/o emulsiones no se mantienen homogéneas durante todo el proceso de fraccionamiento.

Con formato

#### PRODUCCIÓN: Productos no Estériles

Con formato

- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en áreas donde se elaboran productos no estériles cuando el producto lo requiere.

Con formato

## PRODUCCIÓN: Productos Estériles

Con formato

- Operaciones de llenado aséptico realizadas luego de pruebas de llenado aséptico con medio de cultivo, en las condiciones normales de trabajo, con resultados no satisfactorios.
- Ciclos de esterilización basados en probabilidad de supervivencia microbiana no validada.
- 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
- Falta de pruebas de llenado aséptico con medio de cultivo, en las condiciones normales de trabajo y siempre que sea técnicamente factible, para demostrar la validación de las operaciones de llenado aséptico.
- Ambientes no clasificados y no controlados y falta de monitoreo de microorganismos viables durante la elaboración de productos de llenado aséptico.
- Programa de sanitización / desinfección faltante o incompleto o existencia de desvíos microbiológicos sostenidos.
- Falta de esterilización de los envases para productos oftálmicos.
- Interpretación errónea de los resultados del llenado con medios de cultivo o no realización de estos ensayos
- En las áreas de ambiente controlado la vestimenta no es la exigida para cada grado de aire.
- Número insuficiente de unidades llenadas durante el llenado con medios de cultivo.
- El llenado con medios de cultivo no simula operaciones reales
- En las pruebas de llenado aséptico, no está demostrada la capacidad del medio para favorecer el desarrollo de un amplio espectro de microorganismos
- No se realiza el ensayo de endotoxinas en el agua para inyectables utilizada en el enjuague final de envases y componentes utilizados para

Con formato

Con formato

medicamentos parenterales, cuando dichos envases y componentes no son luego despirogenados.

- Falta de registradores continuos de tiempo y temperatura en los equipos de despirogenado.
- Falta de registradores continuos de tiempo y temperatura en los equipos de autoclavado.
- Falta de área separada para el lavado, esterilización y despirogenado de ampollas y/o frascos ampollas vacíos y tapones.
  - En las máquinas lavadoras de frascos y ampollas vacíos, no se utiliza agua para inyectables, al menos para el último enjuague.
  - Falta de validación de los ciclos de despirogenado
  - Uso de vestimenta no exclusiva en las áreas de ambiente controlado.
  - El ingreso del personal al área de llenado no se realiza a través de acceso directo desde el vestuario para áreas limpias
  - En los ciclos de esterilización se usa vapor que contiene aditivos en un nivel tal que puede ser causa de contaminación del producto o de los equipos.
  - El agua utilizada en los autoclaves para el enfriamiento mediante lluvia de las Soluciones Parenterales de Gran Volumen contiene aditivos en un nivel tal que puede ser causa de contaminación del producto o de los equipos.
  - Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en áreas donde se elaboran productos estériles.
  - Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en cada operación aséptica.
  - Volumen insuficiente de las muestras de aire tomadas para la clasificación de áreas metodología de muestreo inadecuada.
  - Instalaciones o equipos no mantenidos para minimizar contaminación / generación de partículas.
  - Las áreas de ambiente controlado no cumplen con la clasificación exigida.

- Las áreas de llenado de productos parenterales no cumplen con la clasificación de grado A con entorno al menos grado C, si no se utilizan equipos de soplado-llenado-sellado ni aisladores.
- Falta de inyección de aire filtrado en los vestuarios de las áreas de ambiente controlado.
- El vapor utilizado en la esterilización no es monitoreado para asegurar que no contiene aditivos en cantidad tal que sea fuente de contaminación del producto o de los equipos.
- Falta de PON que establezca el número máximo de personal que puede estar presente en Áreas Limpias y asépticas mientras están en operación.
- La cantidad de personal en las áreas limpias y asépticas, mientras están en operación, supera al especificado en el PON.
- Incorporación de gases, sin previo paso por filtro esterilizante, a soluciones esterilizadas.
- Inspección de partículas y defectos críticos no realizada sobre el 100% de las unidades.

#### CONTROL DE CALIDAD

Con formato

- Para laboratorios de ensayo contratados, 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, en todos los casos aquellos que involucren a los ensayos contratados.

Con formato

#### GARANTÍA DE CALIDAD

Con formato

- Revalidación de cualquier proceso que ha sufrido una modificación crítica que pueda influir en la reproducibilidad del mismo y/o en la calidad del producto final, no incluida en el plan de validaciones.

Con formato

GARANTÍA DE CALIDAD: Estabilidad

Con formato

- Inexistencia de un programa de seguimiento de estabilidad de los productos comercializados.

Con formato

• **SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN DE DETERMINADA LÍNEA / PRODUCTO / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO**

Con formato

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Fórmula Maestra

Con formato

- Falta de Fórmula Maestra.
- 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.
- 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.

Con formato

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCION: Registro de Proceso de Lote

Con formato

- El batch record muestra significativos errores de cálculo.
- Cambios en las operaciones críticas no incluidos en el plan de validación, o información no disponible.
- Cambios en las operaciones críticas (comparados con los documentos de producción maestra) no aprobados por Garantía de Calidad y Dirección Técnica, o no documentados.
- Desviaciones no documentadas durante las elaboraciones.
- Desviaciones no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica.
- Discrepancias en los rendimientos y conciliaciones no investigadas.

Con formato

Con formato

DEPOSITOS:

Con formato

- Falta de recaudos para el depósito y/o embalaje de productos terminados que requieran cadena de frío.
- Distintos lotes de materia prima ingresados al mismo tiempo y no muestreados y analizados independientemente.
- Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas vencidas.
- Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas con fecha de reanálisis vencida.

Con formato

#### INSTALACIONES: Condiciones Generales

Con formato

- Mal funcionamiento del sistema de manejo de aire con evidencia de contaminación cruzada.
- Áreas y/o equipos de manufactura con evidencia de contaminación (polvos, hongos, restos de producciones anteriores, etc.).
- Daños (agujeros, grietas o descascamiento de pintura) en paredes, piso y/o cielorrasos de áreas de manufactura en los cuales el producto está expuesto.

Con formato

#### SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

Con formato

- No uso de agua purificada como materia prima para la elaboración de productos no parenterales.
- Calidad no aceptable del agua usada en la preparación.

Con formato

#### PRODUCCIÓN: Productos Estériles

Con formato

- Elaboración de productos parenterales con agua de calidad no para inyectables.
- Ausencia de ensayo muestral de hermeticidad de ampollas.
- Cada carga de estilización del producto envasado no es considerada como un lote separado para el ensayo de esterilidad.

Con formato

**CONTROL DE CALIDAD:**

Con formato

- Producto terminado liberado para su uso, con control de calidad incompleto o con resultados de análisis que no se ajustan a las especificaciones establecidas.
- Uso de materiales de partida sin autorización de control de calidad.

Con formato

**RETIRO DEL MERCADO**

Con formato

**PRODUCCIÓN: Operaciones**

Con formato

- La información impresa o codificada en los envases primarios del lote de producción no es legible y/o se destiñe y/o se borra con facilidad por manipuleo.
- Falta de número de lote y fecha de vencimiento en los envases primarios de los productos terminados.

Con formato

Con formato

Con formato

**CONTROL DE CALIDAD**

Con formato

- Número de muestras para ensayo de esterilidad inferior al definido en la edición vigente de la Farmacopea Argentina o de las farmacopeas reconocidas internacionalmente (FE, USP).
- Falta de control de calidad individual de lotes y/o sub-lotes de producción.
- Productos que caen fuera de especificaciones dentro de su período de vida útil.

Con formato

**GARANTÍA DE CALIDAD**

Con formato

- Desviaciones no investigadas ni documentadas de conformidad con procedimientos escritos.

Con formato

**GARANTÍA DE CALIDAD: Estabilidad**

Con formato



- No son tomadas acciones cuando los productos ya liberados para su comercialización caen fuera de especificaciones dentro de su período de vida útil.
- 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.

Con formato

#### **MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA**

Con formato

#### **RECURSOS HUMANOS**

Con formato

➤ Falta de organigrama.

Con formato

#### **INSTALACIONES: Condiciones Generales**

Con formato

➤ Drenajes de piso sin rejillas o tapas.

Con formato

➤ Salidas para líquidos y gases sin identificar.

➤ No existencia de normas o PON para limitar el ingreso de personas no autorizadas a áreas restringidas.

➤ No cumplimiento de las normas o PON para limitar el ingreso de personas no autorizadas a áreas restringidas.

➤ Falta de orden y/o higiene en baños y vestuarios.

#### **SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA**

Con formato

➤ Falta de controles del agua potable

Con formato

- Falta de PON de mantenimiento y/o de procedimiento de manejo de sistema de agua.

#### **DEPÓSITOS**

Con formato

- Cuarentena física o informatizada accesible a personal no autorizado.

Con formato

- Área de cuarentena física no bien demarcada y/o no respetada si no se dispone de un sistema de cuarentena informatizada.
- Falta de verificación, según PON, en el ingreso de materiales.
- Incompleta identificación de materiales, graneles, materias primas, productos terminados.
- Presencia de medicamentos vencidos junto a aquellos disponibles para la venta.
- Existencia de material de envase/empaque obsoleto o fuera de validez no aislado e identificado.
- Falta dentro del depósito de sectores con separación física real, seguridad y acceso restringido para sustancias psicotrópicas y estupefacientes

#### DEVOLUCIONES

Con formato

- No existe PON para el manejo de productos devueltos.

Con formato

#### DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCION:

Con formato

- Falta rotulación de las drogas pesadas o medidas que incluya nombre o código de la materia prima y nombre o código del producto al que se destina.
- Tiempo de retención de registros de proceso de lotes menor a un año después de la fecha de vencimiento del producto.
- Registros de programas de limpieza y sanitización incompletos.
- Correcciones en la documentación, realizadas con corrector o goma de borrar y/o sin registro de fecha y firma.
- Fórmulas maestras verificadas por personal no autorizado.
- Cambios no autorizados en los tamaños de lote.
- Desvíos durante el acondicionamiento no investigados por personal calificado.

Con formato

#### PRODUCCIÓN: Equipamiento

Con formato

➤ Equipamiento defectuoso o fuera de uso inadecuadamente rotulado o no retirado del área.

Con formato

- Los equipos limpios no están protegidos contra la contaminación.
- Falta de programa de calibración de equipos de medida automáticos, mecánicos o electrónicos.
- Falta de bitácora de uso de equipos (log books)

#### PRODUCCION: Operaciones

Con formato

- Existencia de envases primarios sobrantes codificados con número de lote y/o fecha de vencimiento no aislados ni identificados.
- Acceso a los vestuarios específicos de áreas de producción/fraccionamiento sin la vestimenta protectora de planta.

Con formato

#### PRODUCCIÓN: Productos Estériles

- Falta de evidencia documentada de destrucción de material descartado (ampollas, materiales de envase y empaque, etc.)
- Productos esterilizables por calor húmedo (autoclavables) que no han sido esterilizados por éste método.

Con formato

#### CONTROL DE CALIDAD

Con formato

- Almacenamiento de muestras fuera de sus especificaciones de conservación.
- Utilización en producción de lotes de materias primas sin autorización de Control de Calidad.
- Especificaciones incompletas y/o no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica.
- Ausencia de ensayos de materiales de acondicionamiento, sin que se haya calificado a los proveedores.
- No se guardan muestras de retención de productos terminados y/o de materias primas.

Con formato

## MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA

Con formato

## ADMINISTRACIÓN E INFORMACIÓN GENERAL

Con formato

- Falta de concordancia entre la estructura edilicia observada y el plano aprobado por la Autoridad Sanitaria competente.

Con formato

## INSTALACIONES: Condiciones Generales

Con formato

- La distancia entre equipos y paredes es insuficiente para permitir la limpieza
- La base de los equipos inmóviles no está debidamente fijada a puntos de apoyo.
- Ausencia de Programa de Sanitización escrito aunque las instalaciones se observan en adecuadas condiciones de limpieza.
- Programa escrito de sanitización incompleto aunque las instalaciones se observan en estado de limpieza aceptable.
- Ausencia de prevención contra la entrada y/o proliferación de roedores, insectos, aves u otros animales
- Si bien se observan daños en superficies, los productos no se encuentran directamente expuestos a las mismas (ej. pared de depósito de producto terminado con pintura descascarada).
- Falta de mantenimiento en baños y vestuarios.

Con formato

## SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

Con formato

- No uso de agua purificada para el enjuague final de los equipos usados para la elaboración de productos no parenterales.
- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua purificada, con calidad de agua dentro de especificaciones.

Con formato

## RETIRO DE PRODUCTOS DEL MERCADO

Con formato

- Falta de PON que establezca el sistema de retiro de productos del mercado o el procedimiento no contempla la obligación de comunicación inmediata a la Autoridad Sanitaria competente.

Con formato

#### DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN

Con formato

- Manipulación de materias primas realizada por personas no autorizadas.
- Falta de procedimiento escrito para las operaciones de acondicionamiento.

Con formato

#### PRODUCCIÓN: Equipamiento

Con formato

- Los tanques para la elaboración de líquidos y semisólidos no tienen diseño/material sanitario.

Con formato

#### PRODUCCIÓN: Productos Estériles

Con formato

- Falta de PON para el control microbiológico de áreas limpias.
- No es tenida en cuenta la carga microbiana para la validación de los ciclos de esterilización.
- Operarios de inspección de partículas y defectos no rotados durante toda la jornada, o sin control oftalmológico periódico.
  - Lapsos de tiempos entre limpieza, esterilización, uso de componentes, contenedores y equipos, no incluidos en el programa de validaciones.
- Lapsos de tiempo entre el comienzo de la manufactura y la esterilización o filtración esterilizante, no incluidos en el programa de validaciones si excede las ocho horas.

Con formato

#### CONTROL DE CALIDAD

Con formato

- No existen PON para el muestreo, inspección y ensayo de materiales.

Con formato

#### GARANTÍA DE CALIDAD

Con formato

- Ausencia de un sistema de control de cambios.
- Validación incompleta de metodologías de análisis no codificadas.
- Falta de programa de autoinspecciones, o programa de autoinspecciones que no abarca todas las secciones de GMP o falta de registros o con registros incompletos.
- No existe un sistema para el manejo de quejas y reclamos.
- Programa de ensayo reducido puesto en práctica sin calificación de proveedores.
- Calificación de proveedores no documentada.

Con formato

#### **MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA**

Con formato

#### **RECURSOS HUMANOS**

Con formato

- Ausencia de programa y registro de capacitación del personal en BPFyC.

Con formato

#### **INSTALACIONES: Condiciones Generales**

Con formato

- El personal utiliza puertas de acceso directo del exterior hacia áreas de producción y/o empaque.

Con formato

#### **DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN**

Con formato

- Procedimientos escritos incompletos para manejo de materiales y productos.
- Procedimientos incompletos para las operaciones de empaque.

Con formato

#### **PRODUCCIÓN: Equipamiento**

Con formato

- Uso de equipos menores no calificados para la manufactura de productos no

Con formato

críticos.

#### CONTROL DE CALIDAD

Con formato

- Falta de ensayos de identificación, realizados por el titular del producto, sobre los remanentes de materia prima luego de su uso por terceros.

Con formato

#### GARANTÍA DE CALIDAD: Estabilidad

Con formato

- No se sigue el programa de seguimiento de estabilidad de productos comercializados.
- No se controlan todos los parámetros que pueden ser afectados por la estabilidad del producto.

Con formato

#### GARANTÍA DE CALIDAD: Auditoria a Proveedores

Con formato

- Falta de programa de calificación de proveedores de materia prima inactiva y de materiales de acondicionamiento.

Con formato