



**CLASIFICACIÓN DE DEFICIENCIAS  
DE CUMPLIMIENTO DE LAS  
BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN**

**PARA ELABORADORES, IMPORTADORES Y  
EXPORTADORES DE INGREDIENTES  
FARMACÉUTICOS ACTIVOS**

▪ **Medidas a tomar según las deficiencias observadas:**

- ❖ SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN
- ❖ SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN Y RETIRO DEL MERCADO
- ❖ SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN DE DETERMINADA LÍNEA / IFA / LOTE
- ❖ SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN DE DETERMINADA LÍNEA / IFA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO
- ❖ RETIRO DEL MERCADO
- ❖ MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA
- ❖ MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA
- ❖ MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA

▪ **Alcance de las Medidas:**

- ❖ **SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN:** Esta medida se aplicará cuando existan deficiencias CRÍTICAS Y/O MAORES de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.



La medida implicará la suspensión total o parcial de la comercialización de los IFA que se comercializan en los EEPP. Puede ameritar el **RETIRO DEL MERCADO** de un determinado IFA, del lote involucrado o de todos los IFA que comercializa el establecimiento en los EEPP.

- ❖ **RETIRO DEL MERCADO:** Se dispondrá teniendo en cuenta el potencial riesgo sanitario e implicará el retiro del IFA / lote en todos los EEPP en que se esté comercializando.
- ❖ **MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA:** Son aquellas medidas correctivas de otras deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación que deben implementarse en un tiempo mínimo, durante el transcurso de la inspección.
- ❖ **MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA:** Son aquellas medidas correctivas de otras deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación que deben implementarse en un lapso de tiempo no superior a los 30 (treinta) días corridos contados a partir del cierre del acta de inspección.
- ❖ **MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA:** Son aquellas medidas correctivas de otras deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, cuya implementación requiere la presentación de un programa el cual deberá ser consensuado con la Autoridad Sanitaria.

***A los fines de la aplicación de la presente disposición se adoptan las siguientes definiciones:***



- ❖ **DEFICIENCIA CRÍTICA:** Se entiende por deficiencia crítica de cumplimiento de las BPF a toda deficiencia que pueda afectar en forma directa la calidad del IFA.
- ❖ **DEFICIENCIA MAYOR:** Se entiende por deficiencia mayor de cumplimiento de las BPF a toda deficiencia que, sin clasificarse como crítica, pueda derivar en un IFA que no cumple con sus especificaciones de calidad o de comercialización; o a toda 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.
- ❖ **OTRAS DEFICIENCIAS:** Deficiencias de cumplimiento de las BPF que sin clasificarse como críticas ni como mayores, representan un desvío de dicha norma.
- ❖ **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.
- ❖ **INCLUÍDO 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 los fines de la presente norma se entenderá por “PRODUCTO” al material de partida, intermediarios o IFAs que comercialice el establecimiento.***



- **SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN:**

ADMINISTRACION E INFORMACION GENERAL

- Ausencia de autorización del funcionamiento del establecimiento por la Autoridad Sanitaria competente.
- Ausencia del Director Técnico, del Co-Director Técnico y del profesional responsable según organigrama estando la planta en actividad.

GARANTÍA DE CALIDAD

- Inexistencia en la empresa de un Programa de Garantía de Calidad.
- Incumplimiento no justificado de los programas de Garantía de Calidad de la empresa.

RECURSOS HUMANOS

- Falta de independencia entre Control de Calidad y Producción.

INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Evidencia de acumulación de residuos / materiales extraños que indique falta de limpieza en áreas de fabricación.
- Inexistencia de sistema de filtración de aire para evitar la contaminación del ambiente con materiales de partida y /o intermedios y/o productos, que pueda generarse durante las actividades de producción.



- Deficiente funcionamiento del sistema de manejo de aire que puede generar una posible contaminación cruzada.
- Producción de productos diferentes, en forma simultánea en un mismo ambiente que pueda conducir a mezclas o contaminación cruzada entre ellos.
- Ausencia de áreas dedicadas y autónomas para la producción de IFA altamente sensibilizantes tales como por ejemplo penicilinas, cefalosporinas, ciertas hormonas, IFA citostáticas/citotóxicas, IFA de naturaleza infecciosa e IFA de alta actividad farmacológica/toxicidad.
- Producción de materiales no farmacéuticos (por ej. Herbicidas y pesticidas) utilizando las mismas instalaciones y/o equipamiento usado en la producción de IFA.
- Ausencia de vestuarios generales de planta separados de las áreas de producción y control y / o falta de provisión de la vestimenta de trabajo.
- Uso de las instalaciones para fines no autorizados por la Autoridad Sanitaria competente.

#### SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA

- Calidad de agua reiteradamente fuera de especificaciones internacionalmente reconocidas para la calidad de agua requerida debido a deficiente mantenimiento u operación del sistema de tratamiento.

#### DEPÓSITOS



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

#### DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN

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

#### CENTRAL DE PESADAS

- Falta de área físicamente separada para central de pesadas
- Falta de sistemas para la extracción localizada de polvos y filtración de aire.

#### PRODUCCIÓN: Productos Segregados



- 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).
- Uso de vestimenta no exclusiva para la elaboración de estos productos.

#### PRODUCCIÓN: Operaciones

- Falta de plan de validación de procesos de producción.

#### CONTROL DE CALIDAD

- Falta la persona responsable asignada.
- El Departamento de Control de Calidad no es una unidad distinta e independiente de producción, careciendo del real poder de decisión.
- 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.
- Los métodos de control de principios activos no codificados no están incluidos en el plan de validación.
-



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

DEPÓSITOS

- Productos disponibles para su comercialización sin previa autorización de la Dirección Técnica o de profesional autorizado por la misma.

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Fórmula maestra:

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

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Registro de proceso de lote

- Ausencia de registros de proceso de lotes (batch records)

PRODUCCIÓN: Equipamiento

- Evidencia de contaminación de Materiales de Partida, intermediarios o IFA con materiales extraños, como grasa, aceites, herrumbre, partículas o elementos provenientes de los equipos, agentes fumigantes y rodenticidas.

CONTROL DE CALIDAD

- Evidencia de adulteración de datos y/o resultados analíticos.
- Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos terminados para la venta.



- Falta de control de calidad de materiales de partida y de materiales de envases y empaque.
- Falta de un programa y/o procedimiento de reanálisis de material de partida.
- En las especificaciones para los IFA no se incluye un control de impurezas y de residuos de solventes.
- La fuente de estándar de referencia primario no está documentada.

- **SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN DE DETERMINADA LÍNEA / IFA / LOTE**

INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Servicios y sistemas por ejemplo (vapor, gases, aire comprimido), que puedan afectar la calidad del/los producto/s no incluidos en un Plan de Calificaciones y/o no monitoreados.
- 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.
- La limpieza de equipos y áreas de producción no está incluida en el plan de validaciones.
- Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada.



- Falta de limpieza de áreas entre el procesamiento de distintos productos.
- 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.
- Instalaciones y servicios con evidente falta de limpieza, ubicadas directamente encima de productos expuestos o de los equipos de manufactura.
- Pisos, paredes y cielorrasos, en áreas de manufactura, con evidencia de falta de limpieza.
- Existencia de drenajes en las áreas de elaboración aséptica y llenado aséptico.
- Temperatura, humedad y/o condiciones de iluminación no controladas o monitoreadas cuando se requiere y/o fuera de especificaciones.

#### 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.
- No se hacen ensayos microbiológicos los días de uso en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos.
- No se hacen ensayos fisicoquímicos codificados en farmacopeas F.E, USP, en la FA actualizada o según métodos alternativos validados para la



liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos.

- No se hacen análisis fisicoquímicos diarios o con una frecuencia establecida según las metodologías establecidas por las ediciones 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.
- Distribución de agua purificada a través de cañerías de material no sanitario.

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

- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua purificada estéril.
- Sistemas de obtención agua purificada estéril no acorde a lo codificado en las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA.
- Utilización del agua purificada estéril 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.
- Ausencia de plan de validación del almacenamiento a esa temperatura (más de 70 °C o a menos de 4 °C).



- No se hacen ensayos microbiológicos en los días de uso o con una frecuencia establecida debidamente validada en el caso de sistemas de producción de agua purificada estéril continuos.
- No se hacen ensayos microbiológicos de cada lote en el caso de sistemas de producción no continuos de agua purificada estéril.
- 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 purificada estéril.
- 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 continuos de producción de agua purificada estéril.
- Revalidación inadecuada de los sistemas de obtención de agua purificada estéril luego de efectuar cambios que puedan afectar la calidad de la misma.

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

- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua para inyectables.
- 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.



- 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.
- Ausencia de plan de validación del almacenamiento a esa temperatura (más de 70 °C o a menos de 4 °C).
- 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.
- No se hacen ensayos microbiológicos y de endotoxinas de cada lote en el caso de sistemas de producción no continuos de agua para inyectables.
- 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.
- 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.
- Revalidación inadecuada de los sistemas de obtención de agua para inyectables luego de efectuar cambios que puedan afectar la calidad de la misma.



### CENTRAL DE PESADAS

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

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

- Falta de PON que establezca medidas para garantizar la trazabilidad de cada lote, en caso de fabricarse simultáneamente diferentes lotes del mismo producto en una misma área.
- Falta de liberación de equipos y áreas 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

- El equipamiento utilizado en operaciones de fabricación complejas o de productos críticos, no está incluido en el plan de calificaciones.
- Coexistencia de equipos en una misma área cuando los procesos son abiertos.
- 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.).

#### PRODUCCIÓN: Operaciones

- La transferencia de graneles/semielaborados entre etapas de producción no se realiza de forma de evitar la contaminación de los mismos.
- Los equipos como 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.

#### PRODUCCIÓN: IFA no Estériles

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

#### PRODUCCIÓN: IFA Estériles

- 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 primarios y componentes cuando dichos envases y componentes no son luego despirogenados.
- Falta de registradores continuos de tiempo y temperatura en los equipos de despirogenado.
- Falta de área separada para el lavado, esterilización y despirogenado de envases primarios.
- En las máquinas lavadoras de envases primarios 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 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 IFA 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.
- 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.

#### CONTROL DE CALIDAD

- 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.

#### GARANTÍA DE CALIDAD

- 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.

#### GARANTÍA DE CALIDAD: Estabilidad

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

### ● **SUSPENSIÓN DE LA EXPORTACIÓN DE DETERMINADA LÍNEA / IFA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO**

#### DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Fórmula/Orden Maestra

- 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.

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

- 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.
- No se documentan adecuadamente el uso de materiales recuperados (Ej. Solventes)

#### DEPOSITOS:



- 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.
- Los registros de lotes de mezclado no permiten trazabilidad retrospectiva hacia los lotes individuales que dieron origen a la mezcla.
- Los intermediarios necesarios para procesos posteriores no se almacenan bajo condiciones que aseguren su aptitud de uso.
- No se cuenta con un perfil de impurezas que permita comparar el lote reelaborado con los lotes obtenidos por el proceso establecido.

#### INSTALACIONES: Condiciones Generales

- 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 descascaramiento de pintura) en paredes, piso y/o cielorrasos de áreas de manufactura en los cuales el producto está expuesto.

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

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA no estéril, pero que será utilizada en la elaboración de productos estériles no inyectables, con calidad de agua menor que agua purificada.

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

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril, que no será utilizado en la elaboración de productos inyectables, con calidad menor que la de agua purificada estéril.

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

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril o no estéril, destinado a la producción de un medicamento inyectable, con calidad de agua menor que la de agua para inyectables.
- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril y apirógeno, con calidad de agua menor que la de agua para inyectables.

#### PRODUCCIÓN: IFA Estériles

- Ausencia de ensayo de hermeticidad de contenedores de IFA estériles.



- Cada carga de estilización del IFA envasado no es considerada como un lote separado para el ensayo de esterilidad.

#### CONTROL DE CALIDAD:

- 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.

### ● **RETIRO DEL MERCADO**

#### PRODUCCIÓN: Operaciones

- 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.

#### CONTROL DE CALIDAD

- 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.
- No se realiza control de calidad en laboratorio propio, en el país, de IFA importados según legislación vigente.

#### GARANTÍA DE CALIDAD

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

#### GARANTÍA DE CALIDAD: Estabilidad

- 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.

### ● **MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA**

#### RECURSOS HUMANOS

- Falta de organigrama.



- De recurrirse a consultores, asesores de manufactura y control de intermediarios No se llevan registros de nombre, dirección y calificaciones del consultor, y tipo de servicio provisto por éste.

#### INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Drenajes de piso sin rejillas o tapas.
- 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

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

#### DEPÓSITOS

- Cuarentena física o informatizada accesible a personal no autorizado.



- 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 de acondicionamiento primario y secundario, materiales de partidas, productos intermediarios e IFA finales.
- Presencia de IFA vencidas junto a aquellas 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 IFA psicotrópicas y estupefacientes

#### DEVOLUCIONES

- No existe PON para el manejo de productos devueltos.

#### DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCION:

- 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.

#### PRODUCCIÓN: Equipamiento

- Equipamiento defectuoso o fuera de uso inadecuadamente rotulado o no retirado del área.
- 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).
- Equipos ubicados en el exterior sin la debida protección del material.

#### PRODUCCION: Operaciones

- 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.

#### PRODUCCIÓN: IFA Estériles

- Falta de evidencia documentada de destrucción de material descartado (materiales de envase y empaque, etc.).

#### CONTROL DE CALIDAD

- Almacenamiento de muestras fuera de sus especificaciones de conservación.
- Utilización en producción de lotes de materiales de partida 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 IFA terminados y/o de Materiales de partida.

#### ● **MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA**

#### ADMINISTRACIÓN E INFORMACIÓN GENERAL



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

#### INSTALACIONES: Condiciones Generales

- 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.

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



- No uso de agua potable (como calidad mínima) para el enjuague final de los equipos usados en la elaboración de IFA no estériles y de IFA destinados a la producción de medicamentos estériles.
- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua purificada, con calidad de agua dentro de especificaciones.

#### RETIRO DE IFA DEL MERCADO

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

#### DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN

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

#### PRODUCCIÓN: Equipamiento

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

#### PRODUCCIÓN: IFA Estériles

- Falta de PON para el control microbiológico de áreas limpias.
- No es tomada en cuenta la carga microbiana para la validación de los ciclos de esterilización.



- Lapsos de tiempos entre limpieza, esterilización, uso de componentes, contenedores y equipos, no incluidos en el programa de validaciones.

#### CONTROL DE CALIDAD

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

#### GARANTÍA DE CALIDAD

- 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.

### ● **MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA**

#### RECURSOS HUMANOS



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

#### INSTALACIONES: Condiciones Generales

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

#### DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN

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

#### PRODUCCIÓN: Equipamiento

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

#### CONTROL DE CALIDAD

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

#### GARANTÍA DE CALIDAD: Estabilidad

- 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.

#### GARANTÍA DE CALIDAD: Auditoria a Proveedores

- Falta de programa de calificación de proveedores de material de partida inactiva y de materiales de acondicionamiento.