

ANEXO II

Documento de trabajo

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

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 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.

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; 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.

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. A ser evaluada, así como las deficiencias que incluyan éstas definiciones.

INCLÚIDO 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.

Nota: ao final das discussões sobre a classificação de deficiências, as autoridades avaliarão e discutirão as possíveis medidas administrativas a serem adotadas, levando em consideração a categorização das deficiências e as linhas afetadas.

Brasil e Paraguai, Reunião do GT BPF em abr/2015.

Clasificación de deficiencias:

ADMINISTRACION E INFORMACION GENERAL

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

GARANTÍA DE CALIDAD

- Inexistencia en la empresa de un **Sistema** de Garantía de Calidad. **CRITICO Venezuela, Uruguay, Argentina y Paraguay. Brasil**
- Incumplimiento no justificado de las actividades/programas de Garantía de Calidad de la empresa. **M+**.

RECURSOS HUMANOS:

- Falta de independencia entre Control de Calidad y Producción. **CRITICO**
- 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

- Evidencia de acumulación de residuos / materiales extraños que indique falta de limpieza en áreas de fabricación. **CRITICO**
- **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 **Venezuela y Uruguay : Critico**

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

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

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**

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

SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA

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

DEPÓSITOS

➤ 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**

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). **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**

CENTRAL DE PESADAS

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). Falta de sistemas para la extracción localizada de polvos y filtración de aire. **CRITICO**

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

PRODUCCIÓN: Operaciones

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

CONTROL DE CALIDAD

- 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**

- 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**

DEPÓSITOS

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

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Fórmula maestra:

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

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Registro de proceso de lote

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

PRODUCCIÓN: Equipamiento

- 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**

CONTROL DE CALIDAD

➤ 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 y/o registros de reanálisis de materias primas. **MAYOR** .

Venezuela y Uruguay **M+**, Paraguay y Argentina . Brasil

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

INSTALACIONES: Condiciones Generales

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

➤ Ausencia de mantenimiento y de verificación periódica del sistema de manejo de aire, como ser por ejemplo reemplazo de filtros y monitoreo de presiones diferencial. **M+**

➤ La limpieza de equipos y áreas de producción no está incluida en el plan de validaciones. **CRITICO** Venezuela y Uruguay, Paraguay y Argentina. Brasil

➤ 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+ URU-PY-ARG**

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 Venezuela Uruguay : M+ Paraguay Y Argentina. Brasil**
- No se hacen ensayos microbiológicos los días de uso en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos. **CRITICO M+ Uruguay, Paraguay Y Argentina. Brasil y Venezuela**
- No se hacen ensayos fisicoquímicos codificados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos. **OTRO o M : M+ Paraguay Uruguay Y Argentina. Brasil y Venezuela**
- No se hacen análisis fisicoquímicos diarios o con una frecuencia establecida según las metodologías establecidas en las farmacopeas vigentes en el caso de sistemas de producción de agua purificada

continuos. **OTRO** o **M M+ Paraguay Uruguay Y Argentina. Brasil y Venezuela**

- Distribución de agua purificada a través de tuberías de material no sanitario. **M (DIFERIDO) Venezuela Paraguay, Uruguay y Argentina. CRITICO Brasil y Venezuela**

SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua para Inyectables

- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua para inyectables. **CRITICO.**
- Sistemas de obtención de agua para inyectables no acorde a lo codificado en las metodologías establecidas por las farmacopeas vigentes. **CRITICO.**
- **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. (DIFERIDO) CRITICO URU-PY-ARG**
- Ausencia de plan de validación del almacenamiento **y distribución a esa temperatura (más de 70 °C o a menos de 4 °C). A evaluar, según informes OMS 45. (DIFERIDO) CRITICO URU-PY-ARG**
- 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**
- 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**
- No se hacen ensayos fisicoquímicos codificados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción no continuos de agua para inyectables. **CRITICO**
- No se hacen análisis fisicoquímicos los días de uso según las metodologías codificadas, en el caso de sistemas de producción de agua para inyectables continuos. **CRITICO**

- Ausencia o revalidación deficiente de los sistemas de obtención de agua para inyectables luego de efectuar cambios que puedan afectar la calidad de la misma. **CRITICO**
- No se utiliza agua para inyectables para el enjuague final de los equipos o componentes utilizados en la fabricación de productos parenterales. **CRITICO**

CENTRAL DE PESADAS

-
- Falta de adecuación de la temperatura, humedad, iluminación especial si lo requieren las drogas manipuladas. **M+ URU-PY-ARG**
- **Falta de calibración de los instrumentos de medición M+ URU-PY-ARG**

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. Realizar una nueva redacción para consensuar.~~
Posición Venezuela - Uruguay, Paraguay y Argentina: ~~se establecieron dos procedimientos.~~
- Falta de PON que establezca medidas para garantizar la trazabilidad de cada lote. **CRITICO**
- Falta de PON y/o Registro de liberación de líneas de producción entre distintas elaboraciones ~~o liberaciones no documentadas~~ **M+**
- Falta de registros de calibración/verificación ~~o control~~ de los instrumentos críticos de medición ~~o falta de documentación de esos controles,~~ **M +.**
URU-PY-ARG
Venezuela: **CRITICO (10/13)**
- ~~Reprocesamiento y/o retrabajo no contemplados en PON de desvíos.~~

Corregir la redacción (diferido)

PRODUCCIÓN: Equipamiento

- El equipamiento utilizado en operaciones de fabricación complejas o de productos críticos, no está incluido en el plan de calificaciones. **M+ URU-PY-ARG**
- Existencia de máquinas comprimidoras instaladas en un mismo ambiente. **(VER POSIBILIDAD DE QUITAR ESTE ÍTEM, QUE PASA CON OTROS EQUIPOS COMO LAS PAILAS????) URU-PY-ARG**
- Los materiales empleados en la construcción de los equipos no son compatibles con los principios activos que entran en contacto con ellos.
Venezuela + URU-PY-ARG CRÍTICO. BRASIL
- El equipamiento para producción es de características no sanitarias (material poroso, de difícil limpieza, liberador de partículas, etc.). **Venezuela Uruguay, Paraguay y Argentina :CRITICO BRASIL**
- Falta de limpieza de equipos y /o elementos de manipulación de materias primas y /o productos. **CRITICO URU-PY-ARG**
(Corregir redacción agregado de material no dedicado y /o contaminación microbiológica (diferido) CONSULTAR a BRASIL)

PRODUCCIÓN: Operaciones

- La fabricación simultánea de diferentes productos en una misma área. **CRITICO. URU-PY-ARG**
- La transferencia de graneles / semielaborados entre etapas de producción no se realiza de forma de evitar la contaminación y/o **contaminación cruzada y/o confusión** de los mismos. **Venezuela : CRITICO URU-PY-ARG**
- 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. **Venezuela : CRITICO URU-PY-ARG**
BRASIL

- Falta de identificación que evite la contaminación cruzada y/o confusión cuando equipos como horno de despirogenado, autoclave, estufas de secado, etc. contengan más de un lote de un mismo producto al mismo tiempo. **M URU-PY-ARG**
- Realización de actividades ajenas a la fabricación en áreas de fabricación. **Venezuela y Uruguay + Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- Realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin. **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- Existencia de recipientes abiertos, fuera de las áreas de producción, conteniendo producto semielaborado. **Venezuela y Uruguay + Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL: CRITICO**
- Las suspensiones y/o emulsiones no se mantienen homogéneas durante todo el proceso de fraccionamiento. **Venezuela y Uruguay + Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**

PRODUCCIÓN: Productos no Estériles

- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental (temperatura, % HR, etc.) en áreas donde se elaboran productos no estériles cuando el producto lo requiere. **M . URU-PY-ARG**

PRODUCCIÓN: Productos 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. **Venezuela, Uruguay + Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- Ciclos de esterilización basados en probabilidad de supervivencia microbiana no validada (EVALUAR REDACCION). **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**

- 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 **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- 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.
- **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- **El método utilizado para la validación del proceso de llenado aséptico no está referenciado a ninguna norma internacionalmente reconocida. M URU-PY-ARG**
- Interpretación errónea de los resultados del llenado con medios de cultivo **e no realización de estos ensayos** **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- Número insuficiente de unidades llenadas durante el llenado con medios de cultivo. **M URU-PY-ARG**
- El llenado con medios de cultivo no simula operaciones reales. **M URU-PY-ARG**
- En las pruebas de llenado aséptico, no está demostrada la capacidad del medio para favorecer el desarrollo de un amplio espectro de microorganismos **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. M BRASIL**
- Ambientes no clasificados y/o no controlados y/o falta de monitoreo de microorganismos viables durante la elaboración de productos de llenado aséptico. **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- Programa de sanitización / desinfección faltante o incompleto o existencia de desvíos microbiológicos sostenidos. **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- Falta de esterilización de los envases para productos oftálmicos. **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**

- En las áreas de ambiente controlado la vestimenta no es la exigida para cada grado de aire. **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- No se realiza el ensayo de endotoxinas en el agua para inyectables utilizada en el enjuague final de envases y componentes utilizados para medicamentos parenterales, cuando dichos envases y componentes no son luego despirogenados. **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- Falta de registradores continuos de tiempo y temperatura en los equipos de despirogenado. **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- Falta de registradores continuos de tiempo y temperatura en los equipos de autoclavado. **Venezuela y Uruguay+ Paraguay y Argentina. CRITICO BRASIL**
- **LOS SIGENTES PUNTOS NO HAN SIDO DISCUTIDOS POR EL GT BPF ARGENTINA PARAGUAY URUGUAY.**

Início da Reunião entre Brasil e Paraguai no GT BPF

- Falta de área separada para el lavado, esterilización y despirogenado de ampollas y/o frascos ampollas vacíos y tapones. **DIFERIDO**

Proposta de alteração de texto Brasil e Paraguai:

1-Falta de área para lavagem, esterilização e despirogenizacão de ampolas e/ou frascos ampolas vazios e tampas.

2- Falta de condições para lavagem, esterilização e despirogenizacão de ampolas e/ou frascos ampolas vazios e tampas.

3-Retirar este item.

- En las máquinas lavadoras de frascos y ampollas vacíos, no se utiliza agua para inyectables, al menos para el último enjuague. **Venezuela, Brasil, Paraguai y Uruguay: CRITICO**

- Falta de validación de los ciclos de despirogenado **Venezuela, Paraguai, Brasil y Uruguay: CRITICO.**
- Uso de vestimenta no exclusiva en las áreas de ambiente controlado. **Venezuela y Uruguay: CRITICO - Brasil e Paraguai M+**
- El ingreso del personal al área de llenado no se realiza a través de acceso directo desde el vestuario para áreas limpias. **Venezuela y Uruguay: CRITICO Brasil e Paraguai M+**
- 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. **DIFERIDO Brasil e Paraguai: CRITICO**
- 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. **Diferido Brasil: CRITICO**
- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en áreas donde se elaboran productos estériles. **Venezuela y Uruguay: CRITICO. Brasil e Paraguai: M+**
- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en cada operación aséptica. **Venezuela, Brasil, Paraguai y Uruguay: CRITICO**
- Volumen insuficiente de las muestras de aire tomadas para la clasificación de áreas **y/o** metodología de muestreo inadecuada. **Venezuela y Uruguay: CRITICO.**
- **Proposta Brasil e Paraguai:**
- Volumen insuficiente de las muestras de aire tomadas para la clasificación de áreas **y/o** metodología de muestreo inadecuada. **M+**
- Volumen insuficiente de las muestras de aire tomadas para la clasificación de áreas de operacoes assepticas **y/o** metodología de muestreo inadecuada. **Critico**

- Instalaciones o equipos no mantenidos para minimizar contaminación / generación de partículas. **Venezuela y Uruguay: CRITICO.**
Brasil e Paraguai: M+
- Las áreas de ambiente controlado no cumplen con la clasificación exigida. **Venezuela y Uruguay: CRITICO.** **Brasil e Paraguai: M+**
- 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. **DIFERIDO**
Ponto a ser discutido na próxima reunião.
-
- Falta de inyección de aire filtrado en los vestuarios de las áreas de ambiente controlado. **Venezuela y Uruguay: CRITICO.** **Brasil e Paraguai: M+**
- 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. **Venezuela y Uruguay: CRITICO.** **Brasil e Paraguai: M**
- Falta de PON que establezca el número máximo de personal que puede estar presente en Áreas Limpias y asépticas mientras están en operación. **Venezuela, Brasil, Paraguai y Uruguay: M**
- La cantidad de personal en las áreas limpias y asépticas, mientras están en operación, supera al especificado en el PON. **Venezuela, Brasil, Paraguai y Uruguay: M +**
- Incorporación de gases, sin previo paso por filtro esterilizante, a soluciones esterilizadas. **Venezuela, Brasil, Paraguai y Uruguay: CRITICO**
- Inspección de partículas y defectos críticos no realizada sobre el 100% de las unidades. **Venezuela, Brasil, Paraguai y Uruguay: CRITICO**

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. **DIFERIDO**
- Proposta Brasil e Paraguai:
- Para laboratorios de ensayo Proprio e/ou 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. **M+**

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. **Venezuela y Uruguay: CRITICO. Brasil e Paraguai: M**

GARANTÍA DE CALIDAD: Estabilidad

- Inexistencia de un programa de seguimiento de estabilidad de los productos comercializados. **Venezuela, Brasil,Paraguai y Uruguay: M**

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

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Fórmula Maestra

➤ Falta de Fórmula Maestra. **Venezuela, Brasil, Paraguai y Uruguay: CRITICO**

➤ 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. **DIFERIDO**

➤ **Paraguai e Brasil: M+**

➤ 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. **DIFERIDA, Venezuela y Uruguay: CRITICO Paraguai e Brasil: M+**

➤

➤

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCION: Registro de Proceso de Lote

➤ El batch record muestra significativos errores de cálculo. **Venezuela y Uruguay: CRITICO**

Proposta Paraguai e Brasil: O batch record apresenta erros significativos de calculo dos componentes da formulação. **CRITICO.**

➤ Cambios en las operaciones críticas no incluidos en el plan de validación o información no disponible. **Venezuela y Uruguay: CRITICO Paraguai e Brasil: M+**

➤ Cambios en las operaciones críticas (comparados con los documentos de producción maestra) no aprobados por Garantía de Calidad y Dirección Técnica, o no documentados. **Venezuela y Uruguay: CRITICO Paraguai e Brasil: M+**

➤ **Desviaciones no documentadas durante las elaboraciones. DIFERIDO**

Proposta Brasil e Paraguai:

Desviaciones criticas no documentadas durante las elaboraciones. M+

Otras Desviaciones no documentadas durante las elaboraciones. **M**

- Desviaciones no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica. **Venezuela y Uruguay: CRITICO**

Proposta Brasil e Paraguai:

Desvios críticos detectados não tratados/investigados pela Garantia de Qualidade e/ou Direção Técnica. **M+**

Outros Desvios detectados não tratados/investigados pela Garantia de Qualidade e/ou Direção Técnica. **M**

- Discrepancias en los rendimientos y conciliaciones no investigadas. **Venezuela y Uruguay: CRITICO Brasil e Paraguai: M**

DEPOSITOS:

- Falta de recaudos para el depósito y/o embalaje de productos terminados que requieran cadena de frío. **Venezuela y Uruguay: CRITICO Argentina, Brasil e Paraguai: M+**
- Distintos lotes de materia prima ingresados al mismo tiempo y no muestreados y analizados independientemente. **Venezuela y Uruguay: CRITICO Argentina, Brasil e Paraguai: M+**
- Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas vencidas. **Venezuela y Uruguay: CRITICO Argentina, Brasil e Paraguai: M+**
- Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas con fecha de reanálisis vencida. **Argentina, Brasil, Paraguai Venezuela y Uruguay: M+**

INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Mal funcionamiento del sistema de manejo de aire con evidencia de contaminación cruzada. **Venezuela y Uruguay: CRITICO**
Proposta de inclusão
Mal funcionamento do sistema de manejo de ar com a possibilidade de contaminação cruzada. **Argentina, Brasil, Paraguai: M+**
- Áreas y/o equipos de manufactura con evidencia de contaminación (polvos, hongos, restos de producciones anteriores, etc.). **Venezuela y Uruguay: CRITICO** **Argentina, Brasil, Paraguai: M+**
- Daños (agujeros, grietas o descascamiento de pintura) en paredes, piso y/o cielorrasos de áreas de manufactura en los cuales el producto está expuesto. **Venezuela y Uruguay: CRITICO** **Argentina, Brasil, Paraguai: M+**

SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

- No uso de agua purificada como materia prima para la elaboración de productos no parenterales. **Venezuela y Uruguay: CRITICO** **Argentina, Brasil, Paraguai: M+**
- Calidad no aceptable del agua usada en la preparación. **Venezuela, Argentina, Paraguai y Uruguay: CRITICO** **Brasil: M+**

PRODUCCIÓN: Productos Estériles

- Elaboración de productos parenterales con agua de calidad no para inyectables. **Argentina, Brasil, Paraguai, Venezuela y Uruguay: CRITICO**
- Ausencia de ensayo muestral de hermeticidad de ampollas. **Venezuela y Uruguay: CRITICO**
Proposta: Ausência de ensaio de hermeticidade. em 100% das ampolas/frascos ampolas. Argentina, Brasil, Paraguai. CRITICO

- Cada carga de esterilización del producto envasado no es considerada como un lote separado para el ensayo de esterilidad.
Venezuela y Uruguay: **CRITICO** Argentina, Brasil, Paraguai: **M**

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. Venezuela: **Crítica** y Uruguay **M+**
Argentina, Brasil, Paraguai: **M+**
- Uso de materiales de partida sin autorización de control de calidad.
Venezuela y Uruguay: **CRITICO** Argentina, Brasil, Paraguai: **M+**

Proposta: retirar o ítem do tema Retirada do Mercado, manter como Produção

~~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. Venezuela y Uruguay: **CRITICO** Argentina: **M+** Brasil, Paraguai: **M**
- Falta de número de lote y/o fecha de vencimiento en los envases primarios de los productos terminados. Venezuela y Uruguay: **CRITICO** Argentina, Brasil e Paraguai: **M+**

CONTROL DE CALIDAD

- Número de muestras para ensayo de esterilidad inferior al definido en la edición vigente de la **Farmacopea Argentina** e de las farmacopeas reconocidas internacionalmente (FE, USP). **Propone Venezuela y Uruguay: Farmacopeas de referencia**
Argentina, Brasil e Paraguai: M
- Falta de control de calidad individual de lotes y/o sub-lotes de producción.
Venezuela y Uruguay: CRITICO **Argentina, Brasil e Paraguai: M +**
- Productos que caen fuera de especificaciones dentro de su período de vida útil. **Venezuela y Uruguay: CRITICO**

Proposta:

Productos que caen fuera de especificaciones dentro de su período de vida útil e a empresa não realizou a retirada do produto do mercado. Argentina, Brasil e Paraguai: CRITICO

O DOCUMENTO FOI AVALIADO ATE ESTE PONTO NA REUNIAO DO GT BPF 01/2015 ENTRE Argentina, Brasil e Paraguai.

GARANTÍA DE CALIDAD

Desviaciones no investigadas ni documentadas de conformidad con procedimientos escritos. **05/10/2015_M (Arg. Br. Py. Ur.)**

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. **05/10/2015_M+ (Ar. Br. Py. Ur.)**
- 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. **05/10/2015_M+** (Ar. Br. Py. Ur.)

MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA

RECURSOS HUMANOS

- Falta de organigrama. **Venezuela y Uruguay: OD**
05/10/2015_OD.(Ar. Br. Py. Ur.)

INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Drenajes de piso sin rejillas o tapas. **Venezuela y Uruguay: M+**
05/10/2015_OD.(Ar. Br. Py. Ur.)
- Salidas para líquidos y gases sin identificar. **Venezuela y Uruguay: M+**
05/10/2015_OD Ur. ; **M** (Ar. Br. Py.)
- No existencia de normas o PON para limitar el ingreso de personas no autorizadas a áreas restringidas. **Venezuela: OTRO**
05/10/2015_OD. (Ar. Br. Py. Ur.)
- No cumplimiento de las normas o PON para limitar el ingreso de personas no autorizadas a áreas restringidas. **Venezuela: M**
05/10/2015_M (Ar. Br. Py. Ur.)
- Falta de orden y/o higiene en baños y vestuarios. **Venezuela: M**
05/10/2015_OD. (Ar. Br. Py. Ur.)

SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA

- Falta de controles del agua potable. **Venezuela: M**
05/10/2015_OD (Ar. Br. Py. Ur.)
- Falta de PON de mantenimiento y/o de procedimiento de manejo de sistema de agua. **Venezuela: CRITICO.**
05/10/2015_M (Ar. Br. Py. Ur.)

LOS SIGUIENTES PUNTOS NO HAN SIDO DISCUTIDOS POR EL GT BPF POR VENEZUELA Y URUGUAY:

DEPÓSITOS

- Cuarentena física o informatizada accesible a personal no autorizado.

05/10/2015_M+ (Ar. Br. Py); Ur M.

Área de cuarentena física no bien demarcada y/o no respetada si no se dispone de un sistema de cuarentena informatizada. DIFERIDO-redacción-. (Ar. Br. Py. M+) Ur. OD.

05/10/2015_Propuesta de redacción: Área de cuarentena física no respetada, si no se dispone de un sistema de cuarentena informatizada. (Ar. Br. Py. M+) / Ur. OD.

- Falta de verificación, según PON, en el ingreso de materiales.

05/10/2015_OD. (Ar. Br. Py. Ur.)

- Incompleta identificación de materiales, graneles, materias primas, productos terminados.

05/10/2015_Propuesta de redacción: rótulos incompletos de materiales, graneles, materias primas, productos terminados. (Ar. Br. Py. Ur.) M.

- Presencia de medicamentos vencidos junto a aquellos disponibles para la venta. 05/10/2015_ (Ar. Br. Py.) OD; (Ur.) M.
- Existencia de material de envase/empaque obsoleto o fuera de validez no aislado e identificado. 05/10/2015_ (Ar. Br. Py. Ur.) OD.
- Falta, dentro del depósito, de sectores con separación física real, seguridad y acceso restringido para sustancias psicotrópicas y estupefacientes. 05/10/2015_ DIFERIDO.

DEVOLUCIONES

- No existe PON para el manejo de productos devueltos. 05/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD**

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.

05/10/2015_ Sugerencia de redacción: Falta de rotulación de las drogas pesadas o medidas en la cual se incluya nombre o código de la materia prima, con su respectivo número de análisis y nombre o código del producto al que se destina, con su número de lote (Ar. Py.) **M+; Br. M**

- Tiempo de retención de registros de proceso de lotes menor a un año después de la fecha de vencimiento del producto. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD.**

- **Registros de programas de limpieza y sanitización incompletos. DIFERIDO.**

06/10/2015_ Propuesta de redacción: Falta de registros de limpieza y sanitización o registros incompletos, que no permitan trazabilidad.

06/10/2015_ Propuesta de redacción 2: Registros incompletos de limpieza y sanitización, que no permitan la trazabilidad.

- Correcciones en la documentación, realizadas con corrector o goma de borrar y/o sin registro de fecha y firma. 06/10/2015_ (Ar. Py.) **M+ (Br.) Critico.**
- Fórmulas maestras verificadas por personal no autorizado. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- Cambios no autorizados en los tamaños de lote. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- Desvíos durante el acondicionamiento no investigados por personal calificado. 06/10/2015_ (Br.) **M; (Ar. Py.) OD.**

PRODUCCIÓN: Equipamiento

- Equipamiento defectuoso o fuera de uso inadecuadamente rotulado o no retirado del área. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD.**
- Los equipos limpios no están protegidos contra la contaminación. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M+.**
- Falta de programa de calibración de equipos de medida automáticos, mecánicos o electrónicos. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- Falta de bitácora de uso de equipos (log books) 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**

PRODUCCION: Operaciones

- Existencia de envases primarios sobrantes codificados con número de lote y/o fecha de vencimiento, no aislados ni identificados. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- Acceso a los vestuarios específicos de áreas de producción/fraccionamiento sin la vestimenta protectora de planta. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M +.**

PRODUCCIÓN: Productos Estériles

- Falta de evidencia documentada de destrucción de material descartado (ampollas, materiales de envase y empaque, etc.) 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD.**
- Productos esterilizables por calor húmedo (autoclavables) que no han sido esterilizados por éste método. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M+.**

CONTROL DE CALIDAD

- Almacenamiento de muestras fuera de sus especificaciones de conservación. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD.**
- Utilización en producción de lotes de materias primas sin autorización de Control de Calidad. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M+.**

- Especificaciones incompletas y/o no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M+**.
- Ausencia de ensayos de materiales de acondicionamiento, sin que se haya calificado a los proveedores.

06/10/2015_ Propuesta de redacción: Controles reducidos de materiales de acondicionamiento sin que se haya calificado a los proveedores/ fabricantes. (Ar. Br. Py.) **M**.

- No se guardan muestras de retención de productos terminados y/o de materias primas. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD**.

MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA

ADMINISTRACIÓN E INFORMACIÓN GENERAL

- Falta de concordancia entre la estructura edilicia observada y el plano aprobado por la Autoridad Sanitaria competente. 06/10/2015_ **DIFERIDO**.

INSTALACIONES: Condiciones Generales

- La distancia entre equipos y paredes es insuficiente para permitir la limpieza.

06/10/2015_ Propuesta de redacción: La distancia entre equipos y paredes es insuficiente para facilitar la limpieza. (Ar. Br. Py.) **OD**.

- La base de los equipos inmóviles no está debidamente fijada a puntos de apoyo. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD**.
- Ausencia de Programa de Sanitización escrito aunque las instalaciones se observan en adecuadas condiciones de limpieza. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD**.
- Programa escrito de sanitización incompleto aunque las instalaciones se observan en estado de limpieza aceptable. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD**.

- Ausencia de prevención contra la entrada y/o proliferación de roedores, insectos, aves u otros animales.

06/10/2015_ Propuesta de redacción: Ausencia de prevención contra la entrada y/o proliferación de roedores, insectos, aves u otros animales en áreas donde se admitan aberturas al exterior. (Ar. Br. Py.) **OD.**

- 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). 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD.**
- Falta de mantenimiento en baños y vestuarios. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **OD.**

SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

- No uso de agua purificada para el enjuague final de los equipos usados para la elaboración de productos no parenterales. **DIFERIDA.**

06/10/2015_ Propuesta de redacción: No se utiliza 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. **DIFERIDA.**

06/10/2015_ Propuesta de redacción: Falta de mantenimiento preventivo de los sistemas de obtención de agua purificada, con calidad de agua dentro de especificaciones.

RETIRO DE PRODUCTOS DEL MERCADO

- 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. 06/10/2015_ (Ar. Br.) **M**; (Py.) **M+**

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN

- Manipulación de materias primas realizada por personas no autorizadas.

06/10/2015_ Propuesta de redacción: Manipulación de materias primas realizada por personas no autorizadas de acuerdo a procedimientos operativos. (Ar. Br. Py.) **M.**

- Falta de procedimiento escrito para las operaciones de acondicionamiento. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**

PRODUCCIÓN: Equipamiento

- Los tanques para la elaboración de líquidos y semisólidos no tienen diseño/material sanitario. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**

PRODUCCIÓN: Productos Estériles

- Falta de PON para el control microbiológico de áreas limpias. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M+.**
- No es tenida en cuenta la carga microbiana para la validación de los ciclos de esterilización. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- Operarios de inspección de partículas y defectos no rotados durante toda la jornada, o sin control oftalmológico periódico. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M+.**
- Lapsos de tiempos entre limpieza, esterilización, uso de componentes, contenedores y equipos, no incluidos en el programa de validaciones. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- 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. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**

CONTROL DE CALIDAD

- No existen PON para el muestreo, inspección y ensayo de materiales.
06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- 06/10/2015_ Propuesta de inclusión: falta de condiciones apropiadas para prevenir la contaminación del material de acondicionamiento primario durante el muestreo, cuando estos no reciban tratamiento posterior.
DIFERIDO.

GARANTÍA DE CALIDAD

- Ausencia de un sistema de control de cambios. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
Validación incompleta de metodologías de análisis no codificadas.
06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- 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. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- No existe un sistema para el manejo de quejas y reclamos. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- Programa de ensayo reducido puesto en práctica sin calificación de proveedores.
06/10/2015_ Propuesta de redacción: Programa de ensayo reducido puesto en práctica sin calificación de proveedores/ Fabricante. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- Calificación de proveedores no documentada.
06/10/2015_ Propuesta de redacción: calificación de proveedores de materias primas no documentada. (Ar. Br. Py.) **M.**
 - **Propuesta de inclusión:** calificación de proveedores de materiales de acondicionamiento, no documentada. (Ar. Br. Py.) **OD.**

MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA

RECURSOS HUMANOS

- Ausencia de programa y registro de capacitación del personal en BPF y C. 06/10/2015_ (propuesta: se deberá presentar sugerencias de texto).

INSTALACIONES: Condiciones Generales

- El personal utiliza puertas de acceso directo del exterior hacia áreas de producción y/o empaque. 06/10/2015_ (propuesta: se deberá presentar sugerencias de texto).

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN

- Procedimientos escritos incompletos para manejo de materiales y productos. 06/10/2015_ (propuesta: se deberá presentar sugerencias de texto).
- Procedimientos incompletos para las operaciones de empaque. 06/10/2015_ (propuesta: se deberá presentar sugerencias de texto).

PRODUCCIÓN: Equipamiento

- Uso de equipos menores no calificados para la manufactura de productos no críticos. 06/10/2015_ (propuesta: se deberá presentar sugerencias de texto).

CONTROL DE CALIDAD

- Falta de ensayos de identificación, realizados por el titular del producto, sobre los remanentes de materia prima luego de su uso por terceros. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M**.

GARANTÍA DE CALIDAD: Estabilidad

- No se sigue el programa de seguimiento de estabilidad de productos comercializados. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**
- No se controlan todos los parámetros que pueden ser afectados por la estabilidad del producto. 06/10/2015_ (Ar. Br. Py.) **M.**

GARANTÍA DE CALIDAD: Auditoria a Proveedores

- Falta de programa de calificación de proveedores de materia prima inactiva y de materiales de acondicionamiento.
- 06/10/2015_ Propuesta de redacción:
 - Falta de programa de calificación de proveedores de materia prima. (Ar. Br. Py.) **M.**
 - Falta de programa de calificación de proveedores de materiales de acondicionamiento. (Ar. Br. Py.) **OD.**