

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

1 **OBJETIVO**

2 El objetivo de la presente disposición es:

- 3 - Clasificar de acuerdo a un análisis de riesgo las observaciones detectadas durante una
4 inspección;
- 5 - Proporcionar transparencia en el modo de clasificar las observaciones para asegurar
6 uniformidad de criterio entre los inspectores de Salud Pública al momento de evaluar la
7 actividad en la industria inspeccionada e
- 8 - Informar a la industria de los principios usados para clasificar las observaciones
9 relacionadas con el análisis de riesgo que será aplicado, dependiendo de los tipos de
10 productos fabricados o procesados. El resultado de la auditoria será “Conforme” o “No
11 conforme” con BPF.

12
13 Las observaciones están clasificadas como críticas, mayores y otras y se encuentran listadas
14 siguiendo un orden similar a la Guía de BPF Parte I, Parte II y sus anexos.

15 **DEFINICIONES**

16 **RIESGOS RELACIONADOS CON OBSERVACIONES**

17
18
19
20 **Riesgo 1- Observaciones críticas:** actividades o procesos que pueden resultar en un riesgo
21 inmediato o latente en la Salud del consumidor. Aplica a toda observación que pueda afectar en
22 forma directa la calidad del producto. Incluye actividades que involucran fraude, falsificación de
23 productos o datos.

24 Un conjunto de "Observaciones mayores" pueden conducir a una deficiencia crítica cuando
25 involucre a fallas graves del sistema de calidad o de fabricación.

26
27 **Riesgo 2 - Observaciones mayores:** actividades o procesos que, sin clasificarse como críticos,
28 puedan derivar en un producto que no cumple con su autorización de comercialización o que
29 indican una falla en los procedimientos de liberación de lotes.

30 Un conjunto de "*OTRAS OBSERVACIONES*", que por sí solas no se clasifican como mayores,
31 pero que juntas pueden conducir a una deficiencia mayor.

32 Ciertos Riesgos 2 pueden ser clasificados como Riesgo 1, lo que se indica con (↑)

33
34 **Riesgo 3 - Otras observaciones** aquellas no críticas ni mayores pero que se apartan de BPF.

35 Todas las observaciones Riesgo 3 pueden incrementarse a Riesgo 2 si involucran la calidad del
36 producto.

37 **RIESGOS RELACIONADOS CON PRODUCTOS**

38 Algunos sitios de fabricación poseen procesos y productos que involucran mayor riesgo que otros.
39 Para la presente disposición se considera la siguiente clasificación de productos:

40 *(Se hace la observación que no están citados, en forma completa y exhaustiva, todos los productos*
41 *con autorización de comercialización, solo se incluyen algunos ejemplos para comprender mejor la*
42 *clasificación).*

43
44
45 **Producto de Alto riesgo:** cualquier **producto crítico** que puede ocasionar un riesgo en la salud aun
46 en bajos niveles. Productos que son altamente susceptibles a la contaminación (microbiológica o
47 química) durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Se entenderá como:

48 **Producto crítico** aquel que cumple cualquiera de los siguientes criterios:

- 49 1. Estrecha ventana terapéutica
- 50 2. Alta toxicidad

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 51 3. Productos estériles llenado aséptico
- 52 4. Productos biológicos /biotecnológicos
- 53 5. Procesos de manufactura complejos: aquellos que pequeñas desviaciones en los parámetros
- 54 de control pueden resultar en un producto no uniforme o fuera de especificación. Por
- 55 ejemplo: mezcla o granulación de formas farmacéuticas sólidas con concentración muy baja
- 56 de activo.

57

58 **Productos de Riesgo Medio-** productos que pueden ser susceptibles de contaminación durante el

59 proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Por ejemplo productos estériles con

60 esterilización terminal, productos no estériles en forma farmacéutica semisólidos o con activos

61 sensibilizantes.

62

63 **Productos de Bajo Riesgo -** Productos que pueden tener una baja probabilidad de contaminación

64 durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Por ejemplo productos con activos

65 generales no sensibilizantes ni altamente activos.

66

67 **ASIGNACIÓN DE RIESGO A UNA OBSERVACIÓN**

68 El riesgo asignado tiene relación con la naturaleza de la desviación y con el número de ocurrencia.

69 Generalmente, cuando un riesgo de producto es bajo, el riesgo 1 no será asignado a la observación

70 excepto por situaciones extremas como fraude, falsificación, contaminación cruzada o condiciones

71 no sanitarias de manufactura.

72 Cuando un riesgo 1 es detectado por los inspectores debe ser informado inmediatamente a los

73 representantes de la firma y a los responsables del Inspectorado. Cuando los productos presenten un

74 riesgo significativo para la Salud, se tomarán las medidas correspondientes en tiempo y forma.

75 Cuando un riesgo 2 es re-evaluado como riesgo 1, esta situación debe ser informada

76 inmediatamente a los representantes de la firma, los que deben proveer una explicación adecuada, la

77 que el Inspector debe considerar en el Reporte final/Informe de la inspección.

78

79 Un Riesgo 2 o 3 puede ser elevado a la categoría de Riesgo 1 o 2 respectivamente si:

- 80 - Se repiten las observaciones detectadas en una inspección previa,
- 81 - Se detectan numerosas deficiencias de la misma categoría de riesgo y combinadas
- 82 (deficiencias relacionadas a un mismo sistema, actividad o proceso) demuestran prácticas
- 83 alejadas de las exigencias de BPF o
- 84 - El sistema de calidad del fabricante no posee la suficiente aptitud para identificar y tomar las
- 85 medidas necesaria para reducir el riesgo del paciente a un nivel aceptable para los productos
- 86 distribuidos y/o para evitar la repetición de observaciones en producciones futuras.

87

88 Un Riesgo 1 o 2 puede ser categorizado a un nivel inferior (2 o 3 respectivamente) si:

- 89 - La empresa asegura en forma consistente y efectiva que se toman las medidas para reducir el
- 90 riesgo paciente y producto a niveles aceptables, o
- 91 - Las acciones correctivas y preventivas tomadas por el fabricante (Plan de CAPA's) reducen
- 92 el riesgo de la(s) observacione(s).

93

94 **Deficiencias repetidas o recurrentes:** Son aquellas que fueron identificadas en una inspección

95 previa, la empresa oportunamente presentó el Plan de CAPA's y las acciones correctivas no han

96 resuelto la observación o no se implementaron en tiempo y forma.

97 Se considerará incrementar el riesgo de la deficiencia cuando:

- 98 - Existen fallas en el Sistema de Calidad para identificar la potencial causa raíz de la
- 99 deficiencia o no se detectaron otros factores de riesgo para contener y solucionar la causa raíz
- 100 - Aplicación injustificadamente prolongada de las acciones correctivas

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

101 **MEDIDAS CORRECTIVAS (CAPA's)**

102

103 **Medida Correctiva Inmediata (MCI):** Son aquellas medidas correctivas que deben
104 implementarse en un tiempo mínimo, durante el transcurso de la inspección.

105

106 **Medida Correctiva Mediata (MCM):** Son aquellas medidas correctivas que deben implementarse
107 en un lapso de tiempo no superior a los 30 (treinta) días corridos, contados a partir del cierre del
108 acta de inspección.

109

110 **Medida Correctiva Programada (MCP):** Son aquellas medidas correctivas cuya implementación
111 requiere la presentación de un programa, el cual deberá ser consensuado con la Autoridad
112 Sanitaria. Estas medidas serán aceptables sólo para Riesgo 3 o 2, si no existe combinación de
113 deficiencias o no está relacionado con la calidad del producto.

114

115 La empresa deberá presentar en tiempo y forma el Plan de MEDIDAS CORRECTIVAS de las
116 Deficiencias antes de que los inspectores cierren la Auditoría.

117

118 **RESULTADO DE LA AUDITORÍA**

119

120 Las CAPA's deben solucionar en forma inmediata o mediata (no más de 30 días) las deficiencias
121 críticas o mayores (riesgo 1 y 2) asegurando la no recurrencia de las mismas. Si esta condición se
122 cumple el cierre de la Auditoría será **Conforme**

123

124 Si no se cumple se aplica análisis de riesgo de la auditoría y evaluación del riesgo intrínseco de la
125 empresa, para definir el plazo máximo para realizar una siguiente inspección, siempre que no exista
126 riesgo inmediato para la Salud.

127

128 En caso de existir riesgo inmediato para la Salud implica Retiro de producto del mercado,
129 Inhibición parcial o total de la línea/área o Clausura total o parcial y el resultado **No Conforme**
130 será incluido en la CARTA DE ADVERTENCIA que la Autoridad Sanitaria enviará a la empresa
131 auditada, será publicado en la página web de ANMAT hasta comprobar, por una nueva inspección
132 de BPF, que se revirtieron las actividades y procesos disminuyendo el riesgo a niveles aceptables
133 para los productos fabricados en o por el establecimiento o comercializados, independientemente de
134 las sanciones previstas por infracciones a las normas específicas aplicables.

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202

OBSERVACIONES

RIESGO ASOCIADO AL SISTEMA DE CALIDAD FARMACEÚTICO

Riesgo 1(Crítico)

Ausencia de autorización del funcionamiento del establecimiento por la Autoridad Sanitaria Competente.

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

Ausencia de registro (autorización de comercialización) de productos comercializados en el país.

Falta de inscripción de la persona(s) autorizada(s) (Director Técnico y Co Director Técnico, cuando lo hubiere), ante la Autoridad Sanitaria competente.

Riesgo 2 (Mayor)

Ausencia del Director Técnico, del Co Director Técnico y del personal clave según organigrama, estando la planta en actividad.

Ausencia de responsable designado (perteneciente a la empresa o contratado) de higiene y seguridad industrial.

Riesgo 3 (otros)

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

RIESGOS ASOCIADOS A GARANTIA/ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Riesgo 1(Critico)

Inexistencia en la empresa de un Programa de Garantía de Calidad.

Incumplimiento no justificado de los programas de Garantía de Calidad de la empresa.

Riesgo 2 (mayor)

Listado de SOP's incompleto de modo que todos los procesos de fabricación no se encuentran definidos.(↑)

Falta revisión anual de producto (RAP).

Falta de procedimientos de análisis de riesgo y su aplicación a actividades BPF relevantes.

Desvíos no investigados ni documentados de conformidad con procedimientos escritos.

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 203 Falta de programa de autoinspecciones o falta de cumplimiento. /El programa no abarca a todos los
204 sectores BPF relevantes. / Registro incompleto o no mantenido.
205
- 206 Falta Revalidación de cualquier proceso que ha sufrido un cambio crítico que pueda influir en la
207 reproducibilidad del mismo y/o en la calidad del producto final. / Revalidación no incluida en el
208 plan de validaciones.
209
- 210 Ausencia de un sistema de control de cambios.
211
- 212 No existe un sistema para el manejo de quejas y reclamos./ Falta de o incompletos registros de
213 reclamos relacionados con la calidad del producto o API.
214
- 215 Reproceso/ retrabajo realizados sin estar abalados por un análisis de riesgo./ Falta SOP de
216 reproceso/retrabajo.
217
- 218 Falta Programa de Calificación de proveedores.
219
- 220 Documentación de los proveedores no enviada en tiempo y forma./ Falta de disponibilidad de
221 documentos asociados a los servicios prestados.
222
- 223 Falta implementar revisiones periódicas del Sistema de Calidad Farmacéutico incluyendo registros
224 de controles en procesos, parámetros críticos de procesos, resultados de análisis de productos.(↑)
225
- 226 Falta implementación de CAPA's cuando se detectan tendencias negativas
227
- 228 Falta Plan Maestro de calificación /validación. / Falta cumplimiento del programa(↑)
229
- 230 Falta Programa de calibración de instrumentos y equipos./ Falta cumplimiento del programa (↑)
231
- 232 **Riesgo 3 (otros)**
233
- 234 Datos Incompletos / estudios de tendencias inexactos en la RAP.
235
- 236 Falta SOP para el manejo de productos devueltos.
237
- 238 Documentación incompleta de revisiones periódicas del Sistema de Calidad Farmacéutico
239
- 240 Planes y especificaciones incompletas para áreas de manufactura.
241
- 242 Tiempo de retención de evidencias y registros insuficiente.
243
- 244 Correcciones en los registros, realizadas sin fecha y firma.
245
- 246 Incompleta implementación de CAPA's en tiempo y forma.
247
- 248
- 249 **RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD (QC)**
250
- 251 **Riesgo 1 (Critico)**
252
- 253 Falta de persona calificada a cargo de QC.

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 254
255 Evidencia de decisiones de QC revocadas por el departamento de producción o QA.
256
257 Evidencia de adulteración de datos y/o resultados analíticos.
258
259 Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos
260 terminados para la venta.
261
262 Falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque.
263
264 Falta de sustancias de referencia que garanticen la calidad de los resultados obtenidos.
265
266 **Riesgo 2 (Mayor)**
267
268 Falta de independencia entre Control de Calidad y Producción (↑)
269
270 Áreas, personal y equipos de control insuficientes
271
272 Falta de autorización para ingresar a áreas productivas. (↑)
273
274 Falta de SOP's aprobados y en vigencia para muestreo, inspección y control de materiales.
275
276 Falta Programa de validación de métodos analíticos y microbiológicos./ Incumplimiento del
277 programa.
278
279 Falta programa y/o procedimiento de reanálisis de materiales de partida incluyendo semiterminados
280 y graneles de corresponder.
281
282 Falta programa de preparación y sistema de mantenimiento para estándares, para soluciones y/o
283 medios de cultivo y cepas patrones. / Faltan registros del cumplimiento de estos programas.
284
285 Uso de estándares, soluciones y/o medios de cultivo y cepas patrones vencidos
286
287 Estándares Secundarios no bien establecidos por lo que no se garantiza la calidad de los resultados
288 obtenidos. (↑)
289
290 Para ensayos microbiológicos cuantitativos (valoración) uso de cepas de referencia más allá del
291 quinto repique.
292
293 Productos liberados para la venta sin aprobación de QC. (↑)
294
295 Documentos maestros de producción que no cumplen con la autorización de comercialización. (↑)
296
297 Resultados de OOS, OOT y desvíos no completamente investigados y documentados de
298 conformidad con el SOP.(↑)
299
300 Material de partida/material de empaque usado en producción sin previa autorización de QC.
301
302 Reproceso/ retrabajo realizado sin autorización de QC. (↑)
303
304 Quejas/reclamos sin participación de QC, de corresponder

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 305
306 Ingreso de productos de devoluciones al stock sin aprobación de QC.
307
308 SOP's para operaciones que pueden afectar la calidad de un producto como por ejemplo transporte,
309 almacenamiento, etc. no aprobados por QC.
310
311 Evidencia no adecuada para demostrar que las condiciones de almacenamiento de las muestras y su
312 transporte son apropiadas.
313
314 Falta de o insuficiente sistema de control de cambios.
315
316 Falta programa de calificación o calibración o mantenimiento de equipos. /Faltan registros del
317 cumplimiento de estos programas.
318
319 Para laboratorios de control contratados: los sistemas o programas y controles realizados en el
320 laboratorio para calificación, calibración y mantenimiento de equipos, estándares, soluciones y
321 registros no aseguran que los resultados y conclusiones generados son confiables y precisos. (↑)
322
323 Áreas de microbiología no clasificadas./Acceso a las áreas no limitado a personal cualificado.
324
325 **Riesgo 3 (Otros)**
326
327 Productos aprobados por QC sin la adecuada verificación de la documentación de manufactura y
328 acondicionamiento.
329
330 Falta de contrato entre la empresa y el laboratorio tercero de control de calidad.
331
332 Investigaciones de no conformidades no realizadas en tiempo y forma.
333
334 **RIESGO ASOCIADO A PERSONAL**
335
336 **Riesgo 1 (Crítico)**
337
338 Persona a cargo de Control de Calidad (QC) o de liberar productos o de producción para fabricación
339 de productos críticos o de alto riesgo que no poseen título universitario relacionado al trabajo que
340 lidera y que no posee suficiente experiencia en el área bajo su responsabilidad.
341
342 **Riesgo 2 (Mayor)**
343
344 Falta de organigrama(s)./ Falta o incompleta descripción de responsabilidades de los puestos claves.
345
346 Los puestos claves no están ocupados por personal de tiempo completo.
347
348 El personal clave de empresas con autorización de fabricación, acorde a las actividades, no posee
349 título universitario relacionado al trabajo que lidera y no posee suficiente experiencia en el área bajo
350 su responsabilidad.
351
352 Personal cuyas actividades puedan afectar la calidad del producto no posee formación,
353 entrenamiento o experiencia adecuada.
354
355 Falta programa y registro de capacitación del personal en BPF.

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 356
357 Delegación de funciones del personal clave a personas insuficientemente cualificadas.
358
359 Insuficiente cantidad de personal en Garantía de Calidad (QA), QC o producción resultando en una
360 alta probabilidad de error.
361
362 Insuficiente entrenamiento del personal de producción y QC resultando en una alta probabilidad de
363 desvíos en BPF.
364
365 Falta de Programas de higiene y salud del personal.
366
367 Programas de higiene o de requerimientos de salud no implementados o no cumplidos.
368

Risgo 3 (Otros)

- 370
371 Registros de entrenamiento faltante o inadecuado.
372
373 Programa de entrenamiento insuficiente- incompleto – no cumplido.
374
375 Falta o incompleta descripción de responsabilidades de los puestos de trabajo.
376
377 No se llevan registros de nombre, dirección y calificaciones del consultor, y tipo de servicio
378 provisto por éste.
379

RIESGO ASOCIADO A LOCALES/AREAS

Riesgo 1 (Crítico)

- 381
382
383
384 No existencia de un sistema de filtración de aire para eliminar los contaminantes del ambiente que
385 se generan durante la producción o acondicionamiento.
386
387 Mal funcionamiento del sistema de ventilación con posible contaminación cruzada para productos
388 críticos.
389
390 Segregación inadecuada de áreas de manufactura o de control de productos de alto riesgo de otros
391 sectores del establecimiento.
392
393 Producción de productos diferentes, en forma simultánea en un mismo ambiente que pueda
394 conducir a mezclas o contaminación cruzada entre productos.
395
396 Ausencia de áreas destinadas a Control de Calidad en el establecimiento titular de una autorización
397 de fabricación o habilitación.
398

Riesgo 2 (Mayor)

- 399
400
401 Clasificación de áreas no acorde a los requerimientos de limpieza de acuerdo a las actividades de
402 producción.
403
404 Mal funcionamiento del sistema de ventilación lo que puede originar una posible contaminación
405 cruzada. (↑)
406

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 407 Falta o incompleto mantenimiento o verificación periódica de cambios de filtros, monitoreos de
408 presión diferencial entre áreas. (↑)
409
- 410 Falta de medidas para asegurar el sentido de flujo de aire./ Medidas incorrectas para asegurar el
411 sentido de flujo.
412
- 413 Servicios tales como vapor, aire comprimido, nitrógeno, extracción localizada, etc. no calificados.
414
- 415 Sistema de tratamiento de aire no calificado. (↑)
416
- 417 Temperatura y humedad no controlada o monitoreada cuando se requiere (por ejemplo depósitos
418 que no cumplen con los requerimientos de insumos almacenados, áreas de producción con producto
419 expuesto).
420
- 421 Daños (agujeros, descascaramiento de pintura) en paredes /techos inmediatamente adyacentes o
422 sobre las áreas de manufactura o equipos donde el producto está expuesto. (↑)
423
- 424 Pisos, paredes y cielorrasos, con evidencia de falta de limpieza.
425
- 426 Instalación inadecuada de ductos, accesorios o cañerías que originan espacios no fácilmente
427 lavables, directamente sobre los productos o equipos.
428
- 429 Terminación de las superficies (piso, paredes, techos) que no permiten una efectiva limpieza.
430
- 431 Acabado poroso de las áreas de manufactura con evidencia de contaminación (mohos, polvos de
432 producciones anteriores, etc). (↑)
433
- 434 Espacio insuficiente en el área que puede conducir a una confusión o mezcla. (↑)
435
- 436 Cuarentena física, no bien demarcada o electrónica, accesible a personal no autorizado o no
437 respetada. (↑)
438
- 439 Área no separada / insuficiente precauciones para prevenir la contaminación y la contaminación
440 cruzada durante el muestreo de materiales de partida/ de acondicionamiento primario/ de productos
441 intermedios y graneles.
442
- 443 Ausencia de vestuarios generales de planta separados de las áreas de producción y control y / o falta
444 de provisión de la vestimenta de trabajo.
445
- 446 Falta de área físicamente separada para central de pesadas./ Insuficiente precauciones para prevenir
447 la contaminación y la contaminación cruzada durante el fraccionamiento de materiales de partida.
448 (↑)
449
- 450 Falta de adecuación de la temperatura, humedad, iluminación especial en central de pesadas si lo
451 requieren las drogas manipuladas.
452
- 453 Actividades no productivas realizadas en áreas productivas. (↑)
454
- 455 **Riesgo 3 (Otras)**
456

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 457 Puertas del área de manufactura o de acondicionamiento que comunican directamente con áreas
458 externas, usadas por el personal.
459
460 Falta de medidas para asegurar el sentido de flujo de aire en esclusas de materiales.
461
462 Desagües no sanitarios o sin la correspondiente trampa/ sifón.
463
464 Salidas de líquidos o gases no identificadas.
465
466 Daños en las superficies no directamente adyacentes o sobre los productos expuestos.
467
468 Sectores inadecuados de cambios de ropa, descanso y lavado.
469
470 Falta de orden y/o higiene en baños y vestuarios.
471
472 Falta de programa de mantenimiento preventivo para áreas./Falta de registros (↑)
473
474

RIESGO ASOCIADO A EQUIPAMIENTO

Riesgo 1 (Crítico)

- 477
478
479 Equipamiento utilizado para actividades de manufactura de productos críticos no calificados /
480 Evidencia de malfuncionamiento o falta de monitoreo apropiado./ Falta de instrumentos calibrados
481 para el monitoreo de puntos críticos de control.
482

Riesgo 2 (Mayor)

- 483
484
485 Equipos que no operan dentro de sus especificaciones. (↑)
486
487 Equipos usados durante pasos críticos de fabricación, acondicionamiento o etiquetado/codificado y
488 control de calidad, incluyendo sistemas informatizados no calificados. (↑)
489
490 Tanques para la manufactura de líquidos, semisólidos que no poseen ductos sanitarios o bombas
491 sanitarias.
492
493 Equipos o partes de equipos almacenados en estado limpio no protegidos para evitar la
494 contaminación. (↑)
495
496 Equipamiento inadecuado para la producción: porosos, absorbentes, reactivos, de difícil limpieza o
497 con desprendimiento de partículas. (↑)
498
499 Evidencia de contaminación de productos por materiales extraños como grasas, aceites, óxido o
500 partículas provenientes del equipamiento. (↑)
501
502 Falta de tapas para tanques, tolvas o equipos similares de manufactura.
503
504 Presencia de más de un producto en equipos como estufas, autoclaves, liofilizadores (posibilidad de
505 contaminación cruzada o mezcla). (↑)
506

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

507 Funcionamiento de diferentes equipos dentro de una misma área, con la posibilidad de
508 contaminación cruzada o mezcla (mix up). (↑)

509
510 Fugas en las juntas con potencial impacto en la calidad del producto. (↑)

511
512 Falta de registros de calibración/ Incumplimiento del programa de calibración de los equipos
513 (automáticos, mecánicos, electrónicos o de medida).

514
515 Falta de programa de mantenimiento preventivo para equipos críticos./Falta de registros

516
517 Falta de bitácoras o logbooks de equipos que permitan trazar la historia de los procesos de
518 manufactura.

519
520 **Riesgo 3 (Otros)**

521
522 Distancia insuficiente entre los equipos y paredes para permitir una limpieza eficiente.

523
524 Instalación de los equipos fijos incorrectamente asegurados en los puntos de contacto

525
526 Uso temporario de equipos o instrumentos no críticos que requieren reparación.

527
528 Equipos defectuosos o fuera de uso no retirados del sector o no apropiadamente rotulados.

529
530 Equipos menores usados para productos no críticos no calificados.

531
532 **RIESGO ASOCIADO A SANITIZACIÓN/ DESINFECCIÓN**

533
534 **Riesgo 1 (Critico)**

535
536 Evidencia de acumulación generalizada de residuos /materiales extraños indicando inadecuada
537 limpieza en áreas de fabricación.

538
539 Evidencia de presencia de plagas en áreas con producto expuesto.

540
541 **Riesgo 2 (Mayor)**

542
543 Programa de sanitización no escrito con áreas aceptablemente limpias.

544
545 Falta de SOP para monitoreo microbiológico/monitoreo ambiental. /Falta especificación de límites
546 de alerta y acción para áreas de productos no estériles susceptibles a la contaminación.

547
548 Procedimiento de limpieza para equipos de producción no validados incluyendo los métodos
549 analíticos para la detección de trazas. (↑)

550
551 Instalaciones y servicios con evidente falta de limpieza, ubicadas directamente encima de productos
552 expuestos o de los equipos de manufactura.

553
554 **Riesgo 3 (Otros)**

555
556 Procedimiento de sanitización incompleto./ Registros de sanitización incompletos de acuerdo al
557 programa.

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

558

559 Incompleta implementación del programa de sanitización

560

561 **RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE PARTIDA**

562

563 **Riesgo 1 (Crítico)**

564

565 Evidencia de falsificación o tergiversación de resultados analíticos.

566

567 Falta de control de calidad de los materiales en el establecimiento.

568

569 Uso de materia prima después de la fecha de vencimiento.

570

571 **Riesgo 2 (Mayor)**

572

573 Falta de Certificado de análisis del proveedor/elaborador.

574

575 Control de calidad incompleto de materias primas./ Especificaciones incompletas. (↑)

576

577 Especificaciones no aprobadas por QC.

578

579 Métodos de control de materias primas activas no validados.

580

581 No se asegura la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima antes de su uso.

582

583 Uso de materia prima luego de la fecha de re análisis sin realizar el control adecuado.

584

585 Diferentes lotes de materias primas recibidos al mismo tiempo sin considerarlos en forma separada para el muestreo, análisis y liberación.

586

587 Falta de SOP para condiciones de almacenamiento y transporte.

588

589 Certificación de proveedores o intermediarios (brokers) sin la documentación apropiada.

590

591 **Riesgo 3 (Otras)**

592

593 Lotes de materias primas con ensayos de identificación realizados, usadas en producción, sin la aprobación correspondiente de QC.

594

595 Incompleta validación de métodos de análisis para materiales de partida no activos.

596

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

598

599 **RIESGO ASOCIADO A PRODUCCIÓN**

600

601 **Riesgo 1 (Crítico)**

602

603 Falta de documentos Maestros de Producción.

604

605 Falta de Formula maestra o patrón.

606

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 609
610 Formula maestra que demuestra significativas desviaciones o cálculos erróneos.
611
612 Formula maestra que no coincide con la de autorización de comercialización de producto.
613
614 Ausencia de registros de documentación de lotes (batch records).
615
616 Evidencia de adulteración o falsificación de protocolos de producción o de acondicionamiento.
617
618 Protocolo de manufactura que demuestran significativas desviaciones o cálculos erróneos.
619
620 Evidencia de falsificación o adulteración de ordenes de manufactura y acondicionamiento.
621
622 Evidencia de falsificación o adulteración de registros.
623
624 Realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin.
625
626 Falta de número de lote y fecha de vencimiento en los envases primarios de los productos terminados.
627
628
629 Información impresa o codificada en los envases primarios del lote de producción no legible y/o se destiñe y/o se borra con facilidad por manipuleo.
630
631
632 **Riesgo 2 (Mayor)**
633
634 Incompleto documentos Maestros de Producción.
635
636 Uso de vestimenta no exclusiva para la elaboración de productos segregados.
637
638 Formula maestra preparada/verificada por personal no cualificado.
639
640 Falta validación de procesos críticos de fabricación./ Validación incompleta. / Falta la evaluación final y la aprobación en el reporte. (↑)
641
642
643 Inadecuada validación de los cambios en procesos. (↑)
644
645 Cambios mayores en el Método Patrón- Masters de producción no aprobados/no documentados.(↑)
646
647 Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada.
648
649 Falta de limpieza de áreas entre el procesamiento de distintos productos.
650
651 Falta de limpieza entre el procesamiento de distintos lotes del mismo producto, elaborados en días sucesivos. / Lapso de tiempo no avalado por una validación de limpieza.
652
653
654 No poseen medidas para asegurar que los envases primarios están limpios antes del llenado./
655 Medidas insuficientes para garantizar la limpieza de los envases primarios.
656
657 Falta implementar medidas para garantizar la trazabilidad de cada lote, en caso de fabricarse
658 diferentes lotes del mismo producto en una misma área.
659

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 660 Reproceso / Retrabajo sin autorización de una persona calificada.
661
662 Desvíos de las instrucciones de producción no documentados y no aprobados por QC/QA.
663
664 Discrepancias en el rendimiento o conciliación no investigadas.
665
666 Liberación de líneas productivas no documentadas y no incluidas en SOP.
667
668 Falta de controles para instrumentos de medición o falta de registros.
669
670 Falta de identificación de materiales en proceso / de áreas productivas resultando en una alta
671 probabilidad de mezcla/confusión.
672
673 Inadecuado rotulado/almacenamiento de materiales rechazados y de productos que podrían generar
674 una mezcla/confusión.
675
676 Materiales recibidos (graneles, productos en proceso, materia prima y material de empaque) no
677 mantenidos en cuarentena hasta su liberación por QC.
678
679 Rótulos no adecuadamente controlados. (↑)
680
681 Uso de materiales (materia prima, material de empaque, graneles, productos en proceso,) en
682 producción sin la autorización previa de QC. (↑)
683
684 Inadecuado o inexacto rotulado de graneles, productos en proceso, materia prima y material de
685 empaque.
686
687 Dispensado/fraccionado de materias primas no realizado por persona calificada acorde a SOP.
688
689 Cambios en el tamaño de lote no aprobado/verificado por personal calificado.
690
691 Inexacta o incompleta información en los Protocolo de producción/ acondicionamiento.
692
693 Inadecuada transferencia de graneles/semielaborados entre etapas de producción de forma de evitar
694 la contaminación.
695
696 Existencia de recipientes abiertos, fuera de las áreas de producción, conteniendo producto
697 semielaborado.
698
699 Falta de SOP para operaciones de acondicionamiento.
700
701 Falta del mantenimiento homogéneo de las suspensiones y/o emulsiones durante todo el proceso de
702 fraccionamiento.
703
704 Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en áreas donde se elaboran productos no estériles
705 cuando el producto lo requiere.
706
707 Desvíos en operaciones de acondicionamiento no investigados por personal calificado.
708
709 Mal manejo de material impreso codificado o no (incluyendo almacenamiento, dispensación,
710 impresión y eliminación).

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 711
- 712 Existencia de envases sobrantes codificados con número de lote y/o fecha de vencimiento no
- 713 aislados ni identificados.
- 714
- 715 Inadecuado manejo de material de empaque vencido u obsoleto.
- 716
- 717 Actividades de fabricación realizadas sin la correspondiente autorización nacional (ampliación de
- 718 rubro o áreas). (↑)
- 719
- 720 Falta de contratos entre las partes intervinientes en la fabricación de un lote (por ejemplo titular de
- 721 la autorización de comercialización y elaborador o acondicionador o distribuidor).
- 722
- 723 Ausencia de documentación que certifique la autorización de fabricación (habilitación) otorgada por
- 724 la Autoridad Sanitaria competente de los fabricantes terceristas contratados.
- 725
- 726 Aunque se encuentre documentada, la combinación de lotes se realiza sin autorización de QA. /
- 727 Falta SOP correspondiente.
- 728
- 729 Ausencia de o incompletos registros de distribución primaria de productos terminados. /Registros
- 730 de distribución no mantenidos o no disponibles. (↑)
- 731
- 732 Falta de SOP de retiro de productos incluyendo registro de distribución que no permiten realizar un
- 733 adecuado recall.
- 734
- 735 Inadecuada cuarentena y destrucción de unidades afectadas a: recall o rechazadas o devolución
- 736 por defecto de calidad, que permiten su retorno a stock o venta.
- 737
- 738 **Riesgo 3 (Otros)**
- 739
- 740 SOPs incompletos para manejo de materiales y productos.
- 741
- 742 Acceso a áreas productivas no restringido para personal autorizado únicamente.
- 743
- 744 Incompleta verificación de materiales de partida recibidos.
- 745
- 746 Falta dentro del depósito separación física real, seguridad y acceso restringido para sustancias
- 747 psicotrópicas y estupefacientes.
- 748
- 749 SOPs incompletos para operaciones de acondicionamiento.
- 750
- 751 SOP de recall incompleto, o no actualizado a la normativa vigente./ SOP de recall que no contempla
- 752 la obligación de comunicación inmediata a la Autoridad Sanitaria competente.
- 753
- 754 Falta de contratos o acuerdos entre importador (titular de la autorización de comercialización),
- 755 elaborador (tercer país) y distribuidor relacionados a recall de drogas y la responsabilidad de cada
- 756 uno.
- 757
- 758 No se detallan en los contratos las responsabilidades de cada una de las partes intervinientes en la
- 759 fabricación de un lote (por ejemplo titular de la autorización de comercialización y elaborador o
- 760 acondicionador o distribuidor).
- 761

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD - MATERIAL DE EMPAQUE

762

763

764

Riesgo 2 (Mayor)

765

Programa de control reducido sin adecuada certificación de proveedores.

767

Falta de o insuficiente control de material de empaque. (↑)

768

Insuficiente cantidad de bultos muestreados de material de acondicionamiento primario.

771

Especificaciones incompletas.

772

773

Especificaciones no aprobadas por QC.

774

775

Falta de identificación de material de empaque /etiquetas luego de la recepción.

776

777

Certificación de proveedores o intermediarios (brokers) sin la apropiada documentación.

778

779

Riesgo 3 (Otros)

780

781

Procedimientos incompletos o inadecuados para transporte y almacenamiento.

782

783

Condiciones ambientales inapropiadas o falta de precauciones para prevenir la contaminación del material durante el muestreo. (↑)

784

785

RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD - PRODUCTO TERMINADO

786

787

Riesgo 1 (Critico)

788

789

Falta QC completo de productos importados antes de liberarlo al mercado para distribución./ No evidencia de COA (Certificado de análisis) del establecimiento elaborador.

790

791

Evidencia de falsificación o adulteración de COA.

792

793

Productos disponibles para su comercialización sin previa certificación de la Persona Autorizada (Dirección Técnica) o de la persona cualificada para liberar.

794

795

Producto terminado liberado para su uso, con control de calidad incompleto/ Resultados de análisis que no se ajustan a las especificaciones establecidas.

796

797

798

Falta de recaudos para el almacenamiento y/o embalaje de productos terminados que requieran cadena de frío.

799

800

Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas vencidas.

801

802

Riesgo 2 (Mayor)

803

804

805

Productos no conformes disponibles para la venta. (↑)

806

807

Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas con fecha de reanálisis vencida.

808

809

810

811

812

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 813
814 Especificaciones incompletas/inadecuadas. (↑)
815
816 Especificaciones no aprobadas por QC.
817
818 Control de calidad incompleto para especificaciones no críticas (↑)
819
820 Falta de control de calidad individual de lotes y/o sub-lotes de producción. (↑)
821
822 Métodos de control no validados o validación incompleta. (↑)
823
824 Falta de SOP con descripción de las condiciones de almacenamiento y transporte.
825
826 Incompleta identificación física del producto para expedición.
827
828 Medicamentos vencidos no segregados, junto a aquellos disponibles para la venta.
829
830 **Riesgo 3 (Otros)**
831
832 Incompleta transferencia de métodos analíticos validados.
833
834 Reportes de validación de métodos que no especifican el método analítico de referencia, usado para
835 la validación.
836
837 **RIESGO ASOCIADO A MUESTRAS**
838
839 **Riesgo 2 (Mayor)**
840
841 Falta de muestras de retención de productos terminados.
842
843 **Riesgo 3 (Otros)**
844
845 No disponibilidad de muestras de retención de materiales de partida.
846
847 Cantidad insuficiente de muestras retención de productos terminados. (↑)
848
849 Cantidad insuficiente de muestras de retención de IFA's.
850
851 Condiciones de Almacenamiento inadecuadas.
852
853 **RIESGO ASOCIADO A ESTABILIDAD**
854
855 **Riesgo 1 (Crítico)**
856
857 Fecha de vencimiento en los productos comercializados diferente a la establecida en la autorización
858 de comercialización.
859
860 Evidencia de falsificación o adulteración de datos de estabilidad /falsificación de COA.
861
862 **Riesgo 2 (Mayor)**
863

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 864
- 865 Falta de respuesta cuando se obtienen datos, en el estudio de estabilidad en curso, que demuestran
- 866 que no cumplen las especificaciones de calidad antes del vencimiento. (↑)
- 867
- 868 Falta de o inadecuado programa de estabilidad en curso.
- 869
- 870 Falta de estudios de estabilidad frente a cambios en el proceso de manufactura (formulación/
871 material de empaque primario/ métodos de elaboración).
- 872
- 873 Métodos de control para el estudio de estabilidad en curso no validados.
- 874
- 875 No se realizan todos los controles indicativos de la estabilidad del producto.
- 876
- 877 Falta la inclusión de lotes - peores casos productivos (p.e. reprocesos/ retrabajos, desvios) en el
878 programa de estabilidad.
- 879
- 880 Inapropiadas condiciones de almacenamiento de muestras para estudios de estabilidad.
- 881
- 882 **Riesgo 3 (Otros)**
- 883
- 884 Realización de controles de estabilidad a tiempos diferentes a los programados.
- 885
- 886 La revisión de los datos de estabilidad no se realiza en tiempo y forma oportuna.
- 887
- 888 Falta de contrato entre el titular de la autorización de comercialización y el lugar donde se realiza el
889 estudio de estabilidad on going. / Faltan los registros de resultados obtenidos en la empresa titular.
- 890
- 891 **RIESGO ASOCIADO AL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA PARA USO**
- 892 **FARMACÉUTICO (WPU)**
- 893
- 894 **Riesgo 1 (crítico)**
- 895
- 896 Inexistencia de un Sistema de obtención de agua calidad farmacéutica adecuado a los productos que
897 se fabrican en la empresa.
- 898
- 899 Utilización de WPU reiteradamente fuera de especificaciones.
- 900
- 901 Sistema de WFI no validado con evidencia de problemas como por ejemplo recuentos microbianos
902 o endotoxinas fuera de especificación.
- 903
- 904 **Riesgo 2 (mayor)**
- 905
- 906 No se realizan controles sobre el agua potable.
- 907
- 908 No poseen evidencia de limpieza y santización del sistema de almacenamiento y distribución de
909 agua potable.
- 910
- 911 Sistemas de obtención de WPU no correctamente diseñados para garantizar la calidad requerida de
912 agua.
- 913
- 914

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 915 Sistema de obtención de agua no calificado. (↑)
916
917 Sistema de obtención de agua de uso farmacéutico (WPU) no mantenido u operado para garantizar
918 la provisión de agua de calidad adecuada./ Deficiente mantenimiento u operación del sistema de
919 tratamiento. (↑)
920
921 Los materiales utilizados en el almacenamiento y distribución no son de características sanitarias.
922
923 Faltan registros de calibración de los instrumentos en línea del sistema WPU. (↑)
924
925 No se utiliza agua tratada, que cumpla especificaciones de agua purificada, para alimentar el
926 sistema de obtención de agua WFI y al generador de vapor puro.(↑)
927
928 Uso de agua en la formulación sin cumplir los parámetros de calidad requeridos en la fórmula
929 maestra del producto.(↑)
930
931 Cantidad insuficiente de puntos de muestreo programados para garantizar la calidad de WPU. /
932 Insuficiente volumen de agua muestreado. (↑)
933
934 No se realizan controles fisicoquímicos, en el laboratorio de control de calidad, para la liberación
935 del WPU para cada día de uso en producción.
936
937 No se realizan controles microbiológicos y de corresponder endotoxinas al menos con frecuencia
938 semanal en sistemas de WPU según farmacopeas, o según métodos alternativos validados, en el
939 caso de sistemas de producción de WPU continuos.
940
941 No se hacen ensayos microbiológicos y de endotoxinas de corresponder los días de uso en el caso
942 de sistemas de producción de WPU no continuos.
943
944 Utilización del WFI conservada más allá de la jornada de trabajo sin haberse mantenido a más
945 de 70°C y con recirculación constante por un anillo hasta los puntos de uso.
946
947 Validación de los sistemas de obtención de WPU luego de efectuar cambios/mantenimientos que
948 puedan afectar la calidad de la misma.
949
950 Validación o revalidación inadecuada de los sistemas de WPU debido a análisis de tendencias fuera
951 de especificación reiterados./ Falta de investigación de causa raíz e implementación de CAPAs.
952
953 El enjuague final de los equipos y accesorios utilizados en producción no se realiza con WPU
954 adecuada.
955
956 Para productos estériles el enjuague final de envases primarios no se realiza con WFI.
957
958 Faltan Diagramas o Planos actualizados del sistema de purificación, almacenamiento y distribución
959 incluyendo puntos de muestreo y uso.
960
961 **Riesgo 3 (otros)**
962
963 Falta identificar los puntos de muestreo.
964
965 Falta indicar el sentido de flujo de las cañerías.

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 966
967 Incompletos Diagramas o planos del sistema de WPU.
968
969 No poseen un programa de limpieza y santización del sistema de almacenamiento y distribución de
970 agua potable
971
972 Falta Programa de calibración de los instrumentos en línea del sistema WPU.
973
974 SE HACE LA ACLARACIÓN QUE LAS SIGUIENTES OBSERVACIONES SON
975 PARTICULARES DE CADA TEMA TRATADO. LAS OBSERVACIONES GENERALES DE
976 BPF APLICAN POR IGUAL.
977
978 **RIESGO ASOCIADO A PRODUCTOS ESTÉRILES**
979
980 **Riesgo 1 (Crítico)**
981
982 Falta de o validación incompleta de los ciclos críticos de esterilización.
983
984 Falta de realización de media fills para demostrar la validez de las operaciones de llenado aséptico.
985
986 Operaciones de llenado aséptico realizadas luego de resultados de media fill no satisfactorios.
987
988 Falta de monitoreo ambiental de partículas viables y no viables durante el proceso de llenado
989 aséptico. / Condiciones ambientales de llenado aséptico inadecuadas.
990
991 Liberación de lotes con resultados de no cumplimiento de esterilidad basada en un segundo control
992 sin una investigación adecuada.
993
994 Falta de realización del test de integridad /fuga para el 100% de las ampollas de un lote.
995
996 **Riesgo 2 (Mayor)**
997
998 Falta de esterilización terminal por vapor de productos en base acuosa según la Autorización de
999 comercialización del Producto.
1000
1001 Clasificación de áreas de proceso/llenado no acorde a las actividades. (↑)
1002
1003 Áreas de manufactura asépticas negativas vs. Áreas lindantes (C-D), Áreas limpias (C-D) con
1004 presión negativa vs. Áreas no calificadas. (↑)
1005
1006 Insuficiente cantidad de muestras tomadas para el control ambiental./ Método de muestreo no
1007 adecuado. (↑)
1008
1009 Incompleto Control de partículas no viables y/o viables durante el llenado de productos asépticos.
1010 (↑)
1011
1012 Programa de media fill no adecuado.
1013
1014 El media fill no simula operaciones reales.
1015
1016 Número insuficiente de unidades para realizar la prueba de simulación de proceso (PSP).

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 1017
- 1018 Interpretación errónea de los resultados del media fill.
- 1019
- 1020 Liberación de lotes elaborados en la misma línea antes de obtener una resolución favorable de la
- 1021 PSP.
- 1022
- 1023 Falta de esterilización de los envases para productos oftálmicos.
- 1024
- 1025 Diseño de áreas y equipos que no permita reducir la contaminación/generación de partículas. /
- 1026 Mantenimiento inadecuado para reducir la contaminación/generación de partículas. (↑)
- 1027
- 1028 Formación incompleta del personal.
- 1029
- 1030 Personal involucrado en llenado aséptico antes de realizar una PSP con resultado satisfactorio.
- 1031
- 1032 Prácticas de vestimenta inadecuadas para áreas asépticas y/o limpias.
- 1033
- 1034 Programas de sanitización /desinfección no adecuados./ Detección de desvíos microbiológicos
- 1035 sostenidos. (↑)
- 1036
- 1037 Prácticas inadecuadas o precauciones insuficientes para minimizar la contaminación o prevenir
- 1038 mezclas/confusiones.
- 1039
- 1040 Lapsos de tiempos entre limpieza, esterilización y uso de componentes, contenedores, equipos no
- 1041 validados.
- 1042
- 1043 Lapso de tiempo no validados entre inicio de manufactura y esterilización o filtración.
- 1044
- 1045 Falta de estudio de bioburden antes de la esterilización.
- 1046
- 1047 Falta demostrar la aptitud de medios de cultivos para el desarrollo de un amplio espectro de
- 1048 microorganismos.
- 1049
- 1050 Cantidad insuficiente de muestras para realizar el test de esterilidad./ Muestras no representativas
- 1051 del total de lote elaborado.
- 1052
- 1053 Cada carga del esterilizador no se considera con un lote separado para la realización del test de
- 1054 esterilidad.
- 1055
- 1056 Falta determinación de endotoxinas en el agua WFI utilizada para el enjuague final de contenedores
- 1057 y componentes para la elaboración de productos parenterales cuando los mismos no son
- 1058 despirogenados.
- 1059
- 1060 Inapropiados controles ambientales para el área de precintado luego de un llenado aséptico.
- 1061
- 1062 Inspección de partículas y defectos no realizados sobre el 100% de las unidades. (↑)
- 1063
- 1064 Ausencia de filtros esterilizantes en los puntos de uso de gases usados para purgar soluciones o
- 1065 para proteger el producto. (↑)
- 1066
- 1067 Falta o inadecuado test de integridad de filtros esterilizantes y de venteo. (↑)

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 1068
1069 Existencia de lavaderos y/o sumideros en áreas de grado A/B para la manufactura de productos
1070 asépticos.
1071
1072 Falta de área separada para el lavado, esterilización de tapones y para esterilización y
1073 despirogenado de ampollas y/o frascos ampollas vacíos.
1074
1075 En las máquinas lavadoras de frascos y ampollas vacíos, no se utiliza agua para inyectables, al
1076 menos para el último enjuague.
1077
1078 El ingreso del personal al área de llenado no se realiza a través del vestuario para áreas limpias.
1079
1080 En los ciclos de esterilización se usa vapor que contiene aditivos en un nivel tal que puede ser causa
1081 de contaminación del producto o de los equipos.
1082
1083 El agua utilizada en los autoclaves para el enfriamiento mediante lluvia de las Soluciones
1084 Parenterales de Gran Volumen contiene aditivos en un nivel tal que puede ser causa de
1085 contaminación del producto o de los equipos.
1086
1087 Falta de inyección de aire filtrado en los vestuarios de las áreas de ambiente controlado.
1088
1089 La cantidad de personal autorizado en las áreas en operación supera lo especificado en SOP según
1090 la calificación realizada.
1091
1092 **Riesgo 3 (Otros)**
1093
1094 El vapor usado para esterilización no se monitorea para determinar su calidad.
1095
1096 Los gases en contacto con producto no se monitorean para determinar su calidad.
1097
1098 Registro inadecuado del personal cualificado autorizado para trabajar en áreas asépticas o limpias.
1099
1100 **RIESGO ASOCIADO A GASES MEDICINALES**
1101
1102 **Riesgo 1 (Crítico)**
1103
1104 Evidencia de contaminación de envases, graneles y/o productos terminados aprobados con
1105 materiales extraños, como grasa, aceites, herrumbre, partículas o elementos provenientes de los
1106 equipos, agentes fumigantes y rodenticidas.
1107
1108 Falta de control de calidad de graneles y/o de envases.
1109
1110 Existen conexiones entre los conductos por los que circulan diferentes gases no garantizando que se
1111 introduce el gas correcto en el envase adecuado.
1112
1113 **Riesgo 2 (Mayor)**
1114
1115 Falta de registros que evidencien el uso adecuado de envases (incluyendo test de martillo,
1116 inspección de pintura, prueba hidráulica, test de olor, etc)
1117

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 1118 El fabricante no asegura que la calidad del aire ambiental es adecuada para el proceso establecido y
1119 que cualquier cambio en la calidad del aire ambiental no afecta a la calidad de la sustancia activa
1120 del gas.
- 1121 La rotulación/identificación de los envases no es adecuada.
- 1122 No se asegura la inocuidad del contenido de cada envase antes de su uso.
1123
- 1124 No se llevan a cabo las operaciones de control antes del llenado de cilindros y/o envases
1125 criogénicos.
1126
- 1127 Llenado de lote en un ciclo interrumpido una o varias veces.
1128
- 1129 Se utilizan los mismos recursos en la cadena de llenado para envases de gases medicinales y no
1130 medicinales sin la existencia de un método adecuado de prevención del retorno desde una línea de
1131 gas no medicinal a una línea de gas medicinal.
1132
- 1133 La transferencia de graneles no se realiza de forma de evitar la contaminación de los mismos.
1134
- 1135 Realización de actividades ajenas a la fabricación en áreas de producción. Ej. Pintura de cilindros
1136 lindante y sin separación del área de fabricación.
1137
- 1138 Las mangueras de trasvase usadas para llenar los reservorios y las cisternas no se encuentran
1139 equipadas con conexiones específicas por producto y/o los adaptadores, que permiten la conexión
1140 de envases y cisternas no dedicados a los mismos gases, no se encuentran acondicionados y
1141 controlados adecuadamente.
1142
- 1143 Incompleta identificación de envases y productos en sus diferentes estados.
1144
- 1145 **Riesgo 3 (Otras)**
1146
- 1147 Ausencia en planta del plano aprobado por la Autoridad Sanitaria de la estructura edilicia.
1148
- 1149 Ausencia de áreas identificadas y segregadas correctamente para los cilindros/recipientes
1150 criogénicos móviles en sus distintos estados del proceso (p. ej. «vacíos», «lleno», «en cuarentena»,
1151 «aprobado», «rechazado»).
- 1152
- 1153 Los cilindros no se encuentran pintados del color correspondiente de acuerdo al código de colores
1154 establecido por las normas vigentes.
1155
- 1156 No se asegura que los cilindros/recipientes criogénicos domiciliarios y/u hospitalarios vacíos,
1157 después de una clasificación o mantenimiento, y los llenos se encuentren protegidos de las
1158 condiciones meteorológicas de manera que se asegure su distribución en estado limpio.
1159
- 1160 No existen registros de mantenimiento de cilindros (Prueba hidráulica <PH>).
1161
- 1162 El agua utilizada para realizar la PH en los cilindros, no es, al menos de calidad potable.
1163
- 1164 No existe un sistema que asegure la trazabilidad de los cilindros, de los recipientes criogénicos
1165 móviles y de las válvulas. En especial aquellos que se adquieren por importación.
1166

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 1167 Falta de provisión de la vestimenta de trabajo y/o Elementos de Protección Personal (EPP) para el
1168 personal de Planta.
1169
- 1170 Falta de SOP que establezca las medidas para garantizar la trazabilidad de cada cilindro en cada lote
1171 elaborado.
1172
- 1173 La información impresa o codificada en los envases primarios del lote de producción no es
1174 legible y/o se destiñe y/o se borra con facilidad por manipuleo.
1175
- 1176 Falta de verificación, según SOP, en el ingreso de envases vacíos.
1177
- 1178 Falta de procedimiento escrito para las operaciones de transferencia y/o llenado de envases.
1179
- 1180 No existen procedimientos escritos para el muestreo, inspección y ensayo de envases; o existen
1181 pero están incompletos.
1182
- 1183 No existen procedimiento escrito para la limpieza y purga del equipo de llenado y conductos.
1184
- 1185 No posee habilitación para Depósito de productos inflamables, de corresponder.
1186
- 1187 **RIESGO ASOCIADO A INGREDIENTES ACTIVOS FARMACÉUTICOS – IFA’S**
1188
- 1189 **Riesgo 1 (Crítico)**
1190
- 1191 Ausencia de áreas dedicadas y autónomas para la producción de IFA altamente sensibilizantes tales
1192 como por ejemplo penicilinas, cefalosporinas, ciertas hormonas, IFA citostáticas/citotóxicas, IFA de
1193 naturaleza infecciosa e IFA de alta actividad farmacológica/ toxicidad.
1194
- 1195 Producción de materiales no farmacéuticos (por ej. Herbicidas y pesticidas) utilizando las mismas
1196 instalaciones y/o equipamiento usado en la producción de IFA.
1197
- 1198 **Riesgo 2 (Mayor)**
1199
- 1200 En las especificaciones para los IFAs no se incluye un control de impurezas y de residuos de
1201 solventes. (↑)
1202
- 1203 La fuente de estándar de referencia primario no está documentada.
1204
- 1205 No se documenta el uso de materiales recuperados (por ejemplo solventes).
1206
- 1207 No se cuenta con un perfil de impurezas que permita comparar el lote reelaborado con los lotes
1208 obtenidos por el proceso establecido.
1209
- 1210 Etapas de aislamiento y purificación final de IFA no estéril, pero que será utilizada en la
1211 elaboración de productos estériles no inyectables, con calidad de agua menor que agua purificada.
1212
- 1213 Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril, que no será utilizado en la elaboración de
1214 productos inyectables, con calidad menor que la de agua purificada estéril.
1215
- 1216 Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril o no estéril, destinado a la producción de
1217 un medicamento inyectable, con calidad de agua menor que la de agua para inyectables.

Clasificación de Observaciones según análisis de riesgo de actividades y productos

- 1218
- 1219 Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril y apirógeno, con calidad de agua menor
- 1220 que la de agua para inyectables.
- 1221
- 1222 **Riesgo 3 (Otras)**
- 1223
- 1224 Equipos ubicados en el exterior sin la debida protección.
- 1225
- 1226 Falta de evidencia documentada de destrucción de material descartado (materiales de envase y
- 1227 empaque, etc.).