

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 Publica 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. El resultado de la auditoria será
- 10 “Conforme” o “No conforme” con BPF

11

12 Las observaciones están clasificadas como críticas, mayores y otras y se encuentran listadas

13 siguiendo un orden similar a la Guía de BPF Parte I y Parte II.

14

15 **DEFINICIONES**

16

17 **RIESGOS RELACIONADOS CON OBSERVACIONES**

18

19 **Riesgo 1- Observaciones críticas** actividades o procesos que pueden resultar en un riesgo

20 inmediato o latente en la Salud del usuario. Aplica a toda observación que pueda afectar en forma

21 directa la calidad del producto. Incluye actividades que involucran fraude, falsificación de

22 productos o datos.

23 Un conjunto de "Observaciones mayores" podrían conducir a una deficiencia crítica cuando

24 involucre a fallas graves del sistema de calidad o de fabricación

25

26 **Riesgo 2 - Observaciones mayores** actividades o procesos que, sin clasificarse como críticos,

27 puedan derivar en un producto que no cumple con las especificaciones de calidad de acuerdo

28 Farmacopea Argentina o que indican una falla en los procedimientos de liberación de lotes;

29 Un conjunto de “OTRAS OBSERVACIONES”, que por sí solas no se clasifiquen como mayores,

30 pero que juntas podrían conducir a una deficiencia mayor

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

32

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

34 las observaciones Riesgo 3 pueden incrementarse a Riesgo 2 si involucran la calidad del producto.

35

36 **RIESGOS RELACIONADOS CON PRODUCTOS**

37 Para los productos de farmacopea no aplica a esta clasificación los productos de alto riesgo

38 Para la presente disposición se considera la siguiente clasificación de productos:

39 *(Se hace la observación que no están citados, en forma completa y exhaustiva, todos los productos,*

40 *solo se incluyen algunos ejemplos para comprender mejor la clasificación).*

41

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

43 proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad, productos en forma farmacéutica semisólidos o

44 con activos sensibilizantes o volátiles.

45

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

47 durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Por ejemplo productos con materias

48 primas generales no sensibilizantes.

49

50 **ASIGNACIÓN DE RIESGO A UNA OBSERVACIÓN**

51 El riesgo asignado tiene relación con la naturaleza de la desviación y con el número de ocurrencia.
52 Generalmente, cuando un riesgo de producto es bajo, el riesgo 1 no será asignado a la observación
53 excepto por situaciones extremas como fraude, falsificación, contaminación cruzada o condiciones
54 no sanitarias de manufactura.

55 Cuando un riesgo 1 es detectado por los inspectores debe ser informado inmediatamente a los
56 representantes de la firma y a los responsables del Inspectorado. Cuando los productos presenten un
57 riesgo significativo para la Salud, se tomarán las medidas correspondientes en tiempo y forma.

58 Cuando un riesgo 2 es re-evaluado como riesgo 1, esta situación debe ser informada
59 inmediatamente a los representantes de la firma, los que deben proveer una explicación adecuada, la
60 que el Inspector debe considerar en el Reporte final/Informe de la inspección.

61

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

- 63 - Se repiten las observaciones detectadas en una inspección previa;
- 64 - Se detectan numerosas deficiencias de la misma categoría de riesgo y combinadas
65 (deficiencias relacionadas a un mismo sistema, actividad o proceso) demuestran prácticas
66 alejadas de las exigencias de BPF ;
- 67 - El sistema de calidad del fabricante no posee la suficiente aptitud para identificar y tomar las
68 medidas necesaria para reducir el riesgo del usuario a un nivel aceptable para los productos
69 distribuidos y/o para evitar la repetición de observaciones en producciones futuras.

70

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

- 72 - La empresa asegura en forma consistente y efectiva que se toman las medidas para reducir el
73 riesgo del usuario y del producto a niveles aceptables;
- 74 - Las acciones correctivas y preventivas tomadas por el fabricante (Plan de CAPA's) reducen
75 el riesgo de la(s) observacione(s).

76

77 **Deficiencias repetidas o recurrentes:** Son aquellas que fueron identificadas en una inspección
78 previa, la empresa oportunamente presentó el Plan de CAPA's y las acciones correctivas no han
79 resuelto la observación o no se implementaron en tiempo y forma.

80 Se considerará incrementar el riesgo de la deficiencia cuando:

- 81 - Existen fallas en el Sistema de Calidad para identificar la potencial causa raíz de la
82 deficiencia o no se detectaron otros factores de riesgo para contener y solucionar la causa raíz
83 y/o
- 84 - Aplicación injustificadamente prolongada de las acciones correctivas

85

86 MEDIDAS CORRECTIVAS (CAPA's)

87

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

90

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

94

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

99

100 La empresa deberá presentar en tiempo y forma el Plan de MEDIDAS CORRECTIVAS de las
101 deficiencias antes de que los inspectores cierren la Auditoría.

102

103 RESULTADO DE LA AUDITORÍA

104

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

108

109 Si no se cumple se aplica análisis de riesgo de la auditoría y análisis de riesgo intrínseco de la
110 empresa, para definir el plazo máximo para realizar una siguiente inspección siempre que no exista
111 riesgo inmediato para la Salud.

112

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

120

121

122

OBSERVACIONES

123

124 RIESGO ASOCIADO AL SISTEMA DE CALIDAD FARMACEÚTICO

125

126 Riesgo 1(Crítico)

127

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

130

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

132

133 Ausencia de autorización de comercialización de productos otorgada por la Autoridad Sanitaria.

134

135 Riesgo 2 (Mayor)

136

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

139

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

142

143 Riesgo 3 (otros)

144

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

147

148 RIESGOS ASOCIADOS A GARANTIA DE CALIDAD

149

150 Riesgo 1(Crítico)

151

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

- 153
154 Incumplimiento no justificado de los programas de Garantía de Calidad de la empresa.
155
156 **Riesgo 2 (mayor)**
157
158 Procesos de fabricación que no se encuentran claramente definidos en procedimientos
159 estandarizados (POE's). / Procedimientos con descripción de procesos incompletos.(↑)
160
161 Desvíos no investigados ni documentados de conformidad con procedimientos escritos.
162
163 Validación de cualquier proceso no incluida en el plan de validaciones.
164
165 No existe un sistema para el manejo de quejas y reclamos./ Falta de o incompletos registros de
166 reclamos relacionados con la calidad del producto.
167
168 Reproceso/ retrabajo realizados sin estar abalados por el POE correspondiente.
169
170 Falta implementar estudios de tendencias del Sistema de Calidad Farmacéutico incluyendo
171 registros de controles en procesos, parámetros críticos de procesos, resultados de análisis de
172 productos.
173
174 Falta implementación de CAPA's cuando se detectan tendencias negativas.
175
176 Falta Plan Maestro de calificación /validación.
177
178 Falta Programa de calibración de instrumentos y equipos.(↑)
179
180 **Riesgo 3 (otros)**
181
182 Falta de programa de autoinspecciones./ Falta de cumplimiento del programa. /El programa no
183 abarca a todos los sectores BPF relevantes. / Registro incompleto o no mantenido.(↑)
184
185 Registro de datos Incompletos / estudios de tendencias inexactos.
186
187 Falta POE para el manejo de productos devueltos.
188
189 Planes de mantenimiento y especificaciones incompletas para áreas de manufactura.
190
191 Tiempo de retención de muestras y registros insuficiente.
192
193 Correcciones en los registros, realizadas sin registro de fecha y firma.
194
195 Incompleta implementación de CAPA's en tiempo y forma. (↑)
196
197
198 **RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD (QC)**
199
200 **Riesgo 1 (Crítico)**
201
202 Falta de persona calificada a cargo de QC.
203

- 204 Evidencia de adulteración de datos y/o resultados analíticos.
205
206 Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos
207 terminados para la venta.
208
209 Falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque.
210
211 **Riesgo 2 (Mayor)**
212
213 Falta de independencia entre Control de Calidad y Producción. (↑)
214
215 Áreas, personal y equipos de control insuficientes.
216
217 Falta de POE's aprobados y en vigencia para muestreo, inspección y control de materiales.
218
219 Falta Programa de validación de métodos analíticos y microbiológicos, si no se encuentran
220 incluidos en Farmacopea Argentina./ Incumplimiento del programa.
221
222 No se realizan reanálisis de materiales de partida incluyendo semielaborados y graneles de
223 corresponder. (↑)
224
225 Productos liberados para la venta sin aprobación de QC. (↑)
226
227 Productos liberados aprobados por QC sin la adecuada verificación de la documentación de
228 manufactura y acondicionamiento.
229
230 Registros maestros de lotes que no cumplen con la fórmula maestra incluida en Farmacopea
231 Argentina. (↑)
232
233 Resultados fuera de especificación y desvíos no completamente investigados y documentados de
234 conformidad con el POE.(↑)
235
236 Material de partida/material de empaque usado en producción sin previa autorización de QC.
237
238 Reproceso realizado sin autorización de QC. (↑)
239
240 Quejas/reclamos sin participación de QC, de corresponder
241
242 Ingreso de productos de Devoluciones al stock sin aprobación de QC.
243
244 POE's para operaciones que pueden afectar la calidad de un producto como por ejemplo
245 almacenamiento, etc. no aprobados por QC./ No implementados.
246
247 Falta programa de calibración o mantenimiento de equipos. /Faltan registros del cumplimiento de
248 estos programas.
249
250 **Riesgo 3 (Otros)**
251
252 Falta programa y/o procedimiento de reanálisis de materiales de partida incluyendo semielaborados
253 y graneles de corresponder.
254

255 Falta de contrato entre la empresa y el laboratorio tercero de control de calidad, de corresponder.

256

257 Investigaciones de no conformidades no realizadas en tiempo y forma. (↑)

258

259 Falta POE de preparación y sistema de mantenimiento para sustancias de referencia o para
260 soluciones y/o medios de cultivo y cepas patrones. / Faltan registros del cumplimiento de estos
261 programas. (↑)

262

263 **RIESGO ASOCIADO A PERSONAL**

264

265 **Riesgo 1 (Crítico)**

266

267 Persona a cargo de Control de Calidad (QC) y persona responsable de liberar productos que no
268 poseen título universitario relacionado al trabajo que lidera.

269

270 Personal clave que no posee suficiente experiencia en el área bajo su responsabilidad.

271

272 **Riesgo 2 (Mayor)**

273

274 Falta de organigrama(s).

275

276 Los puestos claves no están ocupados por personal de tiempo completo.

277

278 Personal cuyas actividades puedan afectar la calidad del producto no posee capacitación o
279 entrenamiento adecuado.

280

281 Falta programa y registro de capacitación del personal en BPF.

282

283 Delegación de funciones del personal clave a personas insuficientemente calificadas.

284

285 Insuficiente cantidad de personal resultando en una alta probabilidad de error.

286

287 Falta de Programas de higiene y salud del personal / Programas de higiene o de requerimientos de
288 salud no implementados o no cumplidos.

289

290 **Risgo 3 (Otros)**

291

292 Registros de entrenamiento faltantes o incompletos.

293

294 Programa de entrenamiento insuficiente/ incompleto/ no cumplido.

295

296 Falta o incompleta descripción de responsabilidades de los puestos de trabajo.

297

298 **RIESGO ASOCIADO A LOCALES/AREAS**

299

300 **Riesgo 1 (Crítico)**

301

302 No existencia de un sistema de filtración de aire para eliminar los contaminantes del ambiente que
303 se generan durante la fabricación o acondicionamiento.

304

305 Mal funcionamiento del sistema de ventilación con posible contaminación cruzada para productos
306 sensibilizantes o volátiles.

307

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

310

311 Ausencia de áreas destinadas a Control de Calidad en el establecimiento.

312

313 **Riesgo 2 (Mayor)**

314

315 Mal funcionamiento del sistema de ventilación lo que puede originar una posible contaminación o
316 contaminación cruzada.

317

318 Falta de mantenimiento o verificación periódica de cambios de filtros, monitoreos de presión
319 diferencial entre áreas, de corresponder.

320

321 Temperatura y humedad no controlada o monitoreada cuando se requiere (por ejemplo depósitos
322 que no cumplen con los requerimientos de insumos almacenados, áreas de producción con producto
323 expuesto).

324

325 Daños (agujeros, descascaramiento de pintura) en paredes /techos inmediatamente adyacentes o
326 sobre las áreas de manufactura o equipos donde el producto está expuesto.

327

328 Pisos, paredes y cielorrasos, con evidencia de falta de limpieza.

329

330 Terminación de las superficies (piso, paredes, techos) que no permiten una efectiva limpieza.

331

332 Acabado poroso de las áreas de manufactura con evidencia de contaminación (mohos, polvos de
333 producciones anteriores, etc). (↑)

334

335 Cuarentena física, no bien demarcada o electrónica, accesible a personal no autorizado o no
336 respetada. (↑)

337

338 Insuficiente precauciones para prevenir la contaminación y/o la contaminación cruzada durante el
339 muestreo de materiales de partida/ de acondicionamiento primario/ de productos intermedios y
340 graneles.

341

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

344

345 Falta de área físicamente separada para central de pesadas.

346

347 Falta de adecuación de la temperatura, humedad, iluminación especial y diferenciales de presión en
348 central de pesadas si lo requieren las drogas manipuladas.

349

350 Actividades no productivas realizadas en áreas productivas. (↑)

351

352 **Riesgo 3 (Otras)**

353

354 Puertas del área de manufactura o de acondicionamiento que comunican directamente con el
355 exterior, usadas por el personal.

- 356
357 Desagües no sanitarios o sin la correspondiente trampa/ sifón.
358
359 Servicios tales como aire comprimido, gas natural, extracción localizada, etc. incorrectamente
360 mantenidos.
361
362 Salidas y/o flujos de líquidos o gases no identificadas.
363
364 Daños en las superficies no directamente adyacentes o sobre los productos expuestos.
365
366 Sectores inadecuados de cambios de ropa, descanso y lavado.
367
368 Falta de orden y/o higiene en baños y vestuarios.
369
370 **RIESGO ASOCIADO A EQUIPAMIENTO**
371
372 **Riesgo 2 (Mayor)**
373
374 Equipos usados durante la elaboración, acondicionamiento o etiquetado/codificado y control de
375 calidad, incluyendo sistemas informatizados de corresponder, no calificados o bien mantenidos. (↑)
376
377 Inexistencia de un Sistema de obtención de agua calidad farmacéutica adecuado a los productos que
378 se fabrican en la empresa.
379
380 Uso de agua de calidad reiteradamente fuera de especificaciones.
381
382 Tanques para la manufactura de líquidos, semisólidos que no poseen ductos sanitarios o bombas
383 sanitarias.
384
385 Equipos, partes de equipos almacenados en estado limpio no protegidos para evitar la
386 contaminación. (↑)
387
388 Equipamiento inadecuado para la producción: porosos, absorbentes, reactivos, de difícil limpieza o
389 con desprendimiento de partículas. (↑)
390
391 Evidencia de contaminación de productos por material extraño como grasas, aceites, óxido o
392 partículas provenientes del equipamiento. (↑)
393
394 Falta de tapas para tanques, tolvas o equipos similares de manufactura.
395
396 Funcionamiento de diferentes equipos dentro de una misma área con la posibilidad de
397 contaminación cruzada o mezcla (mix up). (↑)
398
399 Falta de registros de calibración/ Incumplimiento del programa de calibración de los equipos
400 (automáticos, mecánicos, electrónicos o de medida).
401
402 Falta de programa de mantenimiento preventivo para equipos críticos./Falta de registros (↑)
403
404 Falta de bitácoras o logbooks de equipos que permitan trazar la historia de los procesos de
405 manufactura.
406

407 **Riesgo 3 (Otros)**

408

409 No se realizan controles sobre el agua potable.

410

411 No poseen un programa de limpieza y santización del sistema de almacenamiento y distribución de
412 agua potable.

413

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

415

416 Instalación de los equipos fijos incorrectamente asegurados en los puntos de contacto

417

418 Uso temporario de equipos o instrumentos que requieren reparación.

419

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

421

422 **RIESGO ASOCIADO A SANITIZACIÓN/ DESINFECCIÓN**

423

424 **Riesgo 1 (Crítico)**

425

426 Evidencia de acumulación generalizada de residuos /materiales extraños indicando inadecuada
427 limpieza en áreas de fabricación.

428

429 Evidencia de presencia de plagas en áreas con producto expuesto.

430

431 **Riesgo 2 (Mayor)**

432

433 Falta de POE para monitoreo microbiológico, de corresponder. /Falta especificación de límites de
434 alerta y acción para áreas de productos no estériles (por ejemplo cremas o pomadas) susceptibles a
435 la contaminación.

436

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

439

440 No poseen evidencia de limpieza y santización del sistema de almacenamiento y distribución de
441 agua potable.

442

443 **Riesgo 3 (Otros)**

444

445 Falta de Procedimiento de sanitización o procedimiento incompleto./ Registros de sanitización
446 incompletos de acuerdo al programa.

447

448 Incompleta implementación del programa de sanitización.

449

450 Procedimiento de limpieza para equipos de producción no validados incluyendo los métodos
451 analíticos para la detección de trazas. (↑)

452

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

454

455 **Riesgo 1 (Crítico)**

456

457 Evidencia de falsificación o tergiversación de resultados analíticos.

458

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

460

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

462

463 **Riesgo 2 (Mayor)**

464

465 Control de calidad incompleto de materias primas. (↑)

466

467 Especificaciones incompletas. (↑)

468

469 Especificaciones no aprobadas por QC.

470

471 Métodos de control no incluidos en F.A. no validados.

472

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

474

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

476

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

478

479 Falta de POE para condiciones de almacenamiento.

480

481 **Riesgo 3 (Otras)**

482

483 Falta de Certificado de análisis del proveedor/elaborador del material de partida.

484

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

486

487 Incompleta validación de métodos de análisis no incluidos en F.A.

488

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

490

491 Proveedores o intermediarios (brokers) no auditados o sin la documentación apropiada.

492

493 **RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD - MATERIAL DE EMPAQUE**

494

495 **Riesgo 2 (Mayor)**

496

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

498

499 Especificaciones incompletas.

500

501 Especificaciones no aprobadas por QC.

502

503 **Riesgo 3 (Otras)**

504

505 Insuficiente cantidad de bultos muestreados de material de acondicionamiento primario.

- 509
510
511 Procedimientos incompletos o inadecuados para almacenamiento.
512
513 Condiciones ambientales inapropiadas o falta de precauciones para prevenir la contaminación del
514 material durante el muestreo. (↑)
515
516 **RIESGO ASOCIADO A PRODUCCIÓN**
517
518 **Riesgo 1 (Crítico)**
519
520 Falta de documentos Maestros de Producción (registro maestro de lote).
521
522 Falta de Formula maestra.
523
524 Formula maestra que demuestra significativas desviaciones o cálculos erróneos.
525
526 Ausencia de registros de documentación de lotes (batch records).
527
528 Evidencia de adulteración de protocolos de producción y/o acondicionamiento o de registros en los
529 protocolos.
530
531 Protocolo de manufactura que demuestran significativas desviaciones o cálculos erróneos.
532
533 Evidencia de falsificación o adulteración de ordenes de manufactura y acondicionamiento.
534
535 Evidencia de falsificación o adulteración de registros.
536
537 Realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin.
538
539 Información impresa o codificada en los envases primarios del lote de producción no
540 legible y/o se destiñe y/o se borra con facilidad por manipuleo.
541
542 Falta de número de lote y fecha de vencimiento en los envases primarios de los productos
543 terminados.
544
545 **Riesgo 2 (Mayor)**
546
547 Incompleto documentos Maestros de Producción.
548
549 Uso de vestimenta no exclusiva para la elaboración
550
551 Formula maestra preparada/verificada por personal no cualificado.
552
553 Cambios mayores en el Método Patrón- Masters de producción no aprobados/no documentados./
554 Los métodos de producción no se corresponden con F.A. (↑)
555
556 Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, para cada cambio de producto, cuando no está
557 validada.
558
559 Falta de limpieza de áreas y equipos entre el procesamiento de distintos productos.

- 560
- 561 Falta de limpieza entre el procesamiento de distintos lotes del mismo producto, elaborados en días
562 sucesivos (campana).
- 563
- 564 No poseen medidas para asegurar que los envases primarios están limpios antes del llenado./
565 Medidas insuficientes para garantizar la limpieza de los envases primarios.
- 566
- 567 Desvíos de las instrucciones de producción no documentados y no aprobados por QC/QA.
- 568
- 569 Discrepancias en el rendimiento o conciliación no investigadas.
- 570
- 571 Falta de controles para instrumentos de medición o falta de registros.
- 572
- 573 Falta de identificación de materiales en proceso / de áreas productivas resultando en una alta
574 probabilidad de mezcla/confusión.
- 575
- 576 Inadecuado rotulado/almacenamiento de materiales rechazados y de productos que podrían generar
577 una mezcla/confusión.
- 578
- 579 Materiales recibidos (graneles, productos en proceso, materia prima y material de empaque) no
580 mantenidos en cuarentena hasta su liberación por QC.
- 581
- 582 Rótulos no adecuadamente controlados. (↑)
- 583
- 584 Uso de materiales (materia prima, material de empaque graneles, productos en proceso,) en
585 producción sin la autorización previa de QC. (↑)
- 586
- 587 Inadecuado o inexacto rotulado de graneles, productos en proceso, materia prima y material de
588 empaque.
- 589
- 590 Inexacta o incompleta información en los Protocolo de producción/ acondicionamiento.
- 591
- 592 Inadecuada transferencia de graneles/semielaborados entre etapas de producción de forma de evitar
593 la contaminación.
- 594
- 595 Existencia de recipientes abiertos, fuera de las áreas de producción, conteniendo producto
596 semielaborado.
- 597
- 598 Falta del mantenimiento homogéneo de las suspensiones y/o emulsiones durante todo el proceso de
599 fraccionamiento.
- 600
- 601 Falta de monitoreo microbiológico en áreas donde se elaboran productos, cuando el producto lo
602 requiere.
- 603
- 604 Desvíos en operaciones de acondicionamiento no investigados por personal cualificado.
- 605
- 606 Mal manejo de material impreso codificado o no (incluyendo almacenamiento, dispensación,
607 impresión y eliminación).
- 608
- 609 Existencia de envases sobrantes codificados con número de lote y/o fecha de vencimiento no
610 aislados ni identificados.

- 611
612 Inadecuado manejo de material de empaque vencido u obsoleto.
613
614 Ausencia de o incompletos registros de distribución primaria de productos terminados. (↑)
615
616 Falta de POE de retiro de productos incluyendo registro de distribución que no permiten realizar un
617 adecuado recall./ Registros de distribución no mantenidos o no disponibles.
618
619 Inadecuada cuarentena y destrucción de unidades afectadas a: recall o rechazadas o devolución
620 por defecto de calidad, que permiten su retorno a stock o venta.
621
622 **Riesgo 3 (Otros)**
623
624 Falta validación de procesos de fabricación./ Validación incompleta. / Falta la evaluación final y la
625 aprobación en el reporte. (↑)
626
627 Lapsos de tiempo de equipos limpio, equipos sucio no avalados por una validación de limpieza.
628
629 POE's incompletos para manejo de materiales y productos.
630
631 Acceso a áreas productivas no restringido para personal autorizado únicamente.
632
633 Incompleta verificación de materiales de partida recibidos.
634
635 Dispensado/fraccionado de materias primas no realizado por persona cualificada acorde a POE.
636
637 Liberación de líneas productivas no documentadas y no incluidas en POE.
638
639 Falta de contratos entre la empresa titular del producto y el elaborador.
640
641 Falta de POE para operaciones de acondicionamiento./ POE's incompletos para operaciones de
642 acondicionamiento.
643
644 POE de recall incompleto, o no actualizado a la normativa vigente/ El POE no contempla la
645 obligación de comunicación inmediata a la Autoridad Sanitaria competente.
646
647 No se detallan en los contratos las responsabilidades de cada una de las partes intervinientes en la
648 fabricación de un lote (por ejemplo titular del producto y elaborador o acondicionador o control de
649 calidad de corresponder o distribuidor).
650
651 **RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD - PRODUCTO TERMINADO**
652
653 **Riesgo 1 (Critico)**
654
655 Evidencia de falsificación o adulteración de COA.
656
657 Productos disponibles para su comercialización sin previa liberación de la Persona Autorizada
658 (Dirección Técnica) o de la persona cualificada para liberar.
659
660 Producto terminado liberado para su uso, con control de calidad incompleto/ Resultados de análisis
661 que no se ajustan a las especificaciones establecidas.

662

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

664

665 **Riesgo 2 (Mayor)**

666

667 Productos no conformes disponibles para la venta. (↑)

668

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

671

672 Especificaciones incompletas/inadecuadas. (↑)

673

674 Especificaciones no aprobadas por QC.

675

676 Control de calidad incompleto. (↑)

677

678 Falta de control de calidad individual de lotes y/o sub-lotes de producción. (↑)

679

680 Falta de POE con descripción de las condiciones de almacenamiento.

681

682 Incompleta identificación física del producto para expedición.

683

684 Medicamentos vencidos no segregados, junto a aquellos disponibles para la venta.

685

686 **Riesgo 3 (Otros)**

687

688 Métodos de control no incluidos en F.A. no validados o validación incompleta. (↑)

689

690 **RIESGO ASOCIADO A MUESTRAS DE RETENCIÓN**

691

692 **Riesgo 2 (Mayor)**

693

694 Falta de muestras de retención de productos terminados.

695

696 **Riesgo 3 (Otros)**

697

698 Cantidad insuficiente de muestras de retención de productos terminados. (↑)

699

700 Condiciones de Almacenamiento inadecuadas.

701

702 **RIESGO ASOCIADO A ESTABILIDAD**

703

704 **Riesgo 1 (Crítico)**

705

706 Falta de datos o datos insuficientes para establecer la vida útil de los productos en caso de no
707 respetar los establecidos en F.A.

708

709 Evidencia de falsificación o adulteración de datos de estabilidad.

710

711 **Riesgo 2 (Mayor)**

712

- 713 Insuficiente número de lotes para establecer la fecha de vencimiento, en caso de no respetar los
714 establecidos en F.A.
715
- 716 Falta de respuesta de la empresa, cuando se obtienen datos en el estudio de estabilidad en curso, que
717 demuestran que no cumplen las especificaciones de calidad antes del vencimiento. (↑)
718
- 719 Inapropiadas condiciones de almacenamiento de muestras para estudios de estabilidad.
720
- 721 **Riesgo 3 (Otros)**
722
- 723 Realización de controles de estabilidad a tiempos diferentes a los programados.
724
- 725 La revisión de los datos de estabilidad no se realiza en tiempo y forma oportuna.
726
- 727 Falta de o inadecuado programa de estabilidad en curso.
728
- 729 Falta la inclusión de lotes - peores casos productivos (p.e. reprocesos/ desvíos) en el programa de
730 estabilidad.
731
732
733