

1 Bs. As.,

2
3 VISTO el EX-2019-xxxxx- -APN-ANMAT#MSYDS del Registro de la Administración
4 Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

5
6 CONSIDERANDO:

7 Que de acuerdo con el Art. 3 del Decreto 1490/92, esta Administración Nacional de
8 Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica tiene competencia en todo lo referido al
9 control y fiscalización sobre la sanidad y calidad, entre otros productos, de las
10 especialidades medicinales y al contralor de las actividades, procesos y tecnologías que
11 se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento,
12 importación y/o exportación, depósito y comercialización de los productos, sustancias,
13 elementos y materiales consumidos o utilizados en la medicina humana.

14
15 Que en el marco de la referida competencia, el Decreto 1490/92 confiere a esta
16 Administración Nacional atribuciones para autorizar y registrar los referidos productos,
17 fiscalizar el cumplimiento de las normas de sanidad y calidad establecidas para éstos así
18 como también proceder a la habilitación de las personas físicas o jurídicas que
19 intervengan en las acciones de aprovisionamiento, producción, elaboración,
20 fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito, comercialización de
21 especialidades medicinales.

22
23 Que tales actividades tienen como objetivo primordial garantizar a la población la
24 eficacia, seguridad y calidad de los productos que consume. Que uno de los mecanismos
25 idóneos que contribuyen a garantizar la calidad con que llegan al mercado los productos
26 que elaboran, importan y distribuyen los establecimientos productores, importadores y
27 distribuidores de especialidades medicinales es la fiscalización y control de tales
28 establecimientos a través de inspecciones técnicas que cubran aspectos relativos a las
29 condiciones de funcionamiento y sistemas de control de calidad utilizados en los
30 establecimientos en cuestión.

Que con el fin de llevar cabo estas acciones de control, previstas en el artículo 8 inciso n) del Decreto 1490/92, resulta necesario contar con un modelo que asegure el control de las industrias con uniformidad de criterio así como también la neutralidad, simetría y reciprocidad en el tratamiento y aplicación de las normas regulatorias.

Que en ese entendimiento se actualizó la Disposición con las recomendaciones vigentes sobre Buenas Prácticas de Fabricación para la Industria Farmacéutica aprobadas por la Asamblea Mundial de la Salud; y los informes de la PIC'S (*Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme*) y de la ICH (*International Conference on Harmonisation*), cuyo cumplimiento, o el de la norma que en el futuro pudiera reemplazarla, es obligatorio para los establecimientos productores, importadores y distribuidores de Especialidades Medicinales.

Que dentro del concepto de Garantía de Calidad, las Buenas Prácticas de Fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

Que por otra parte el objetivo de las inspecciones que lleva a cabo esta Administración Nacional no es sólo verificar la adecuación de la empresa a las normas de buenas prácticas de fabricación sino también orientarla en la modificación de procedimientos de producción, distribución y comercialización que pueden resultar riesgosos para la salud, promoviendo a través de estas dos tareas principales un impacto positivo en el aseguramiento de la calidad de los medicamentos.

Que en su rol de verificadora de las normas de BPF esta Administración advierte la existencia de deficiencias de cumplimiento de la BPF y en uso de las facultades conferidas por el Artículo 8º inciso ñ) del Decreto 1490/92 y el Decreto 341/92 puede adoptar las medidas más oportunas y adecuadas para proteger la salud de la población, conforme a la normativa vigente.

Que las referidas deficiencias pueden implicar consecuencias de diversa envergadura para las empresas involucradas, por lo cual y con el objeto de asegurar la uniformidad de criterios en la aplicación de la normativa, resulta conveniente que tales deficiencias sean claramente determinadas, no sean ambiguas y se basen en las regulaciones aplicables.

Que como consecuencia de ello es indispensable proceder a la clasificación de las deficiencias de cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación en deficiencias críticas, mayores y otras deficiencias, adoptándose, a esos fines, un criterio basado en el riesgo involucrado teniendo en cuenta la naturaleza y el alcance de deficiencia advertida.

Que a los efectos de la presente han sido considerados como antecedentes los documentos de la agencia sanitaria de Canadá, PIC'S y la Disposición ANMAT 2372/2008.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta en ejercicio de las facultades conferidas en el Artículo por el Decreto N° 1490/92 del 1992 y sus modificatorias y por el Decreto N° 101/15 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA DISPONE:

ARTÍCULO 1°. - Apruébase la actualización de la Directriz para el Análisis de Riesgo y la Clasificación de Deficiencias de Buena Práctica de Fabricación de Medicamentos que como ANEXO 1 forma parte de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2°. - Establécese que la presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 3°. - Derógase la Disposición ANMAT N° 2372/08.

ARTÍCULO 4°. - Anótese; comuníquese a CAEME, COOPERALA, CILFA, CAPGEN y CAPDROFAR. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE.

ANEXO I: DIRECTRIZ PARA EL ANÁLISIS DE RIESGO Y LA CLASIFICACIÓN DE DEFICIENCIAS DE BUENA PRÁCTICA DE FABRICACIÓN

OBJETIVOS

- Establecer las bases para una clasificación según un análisis de riesgo de las deficiencias de Buena Práctica de Fabricación detectadas durante una inspección a un establecimiento elaborador, de contralor o acondicionador;
- Asegurar uniformidad de criterio y proporcionar transparencia en el modo de clasificar las deficiencias para los inspectores de Salud Pública al momento de evaluar la actividad; e
- Informar a los regulados sobre los criterios para la clasificación de las deficiencias de BPF y el análisis de riesgo según el tipo de producto fabricado o procesado, debido a que estas acciones tendrán un impacto directo sobre las conclusiones de las inspecciones.

DEFINICIONES

Las deficiencias se clasifican en críticas, mayores y otras.

Deficiencias críticas: son actividades o procesos que pueden resultar en un daño inmediato y concreto para la salud del consumidor. Aplica a toda deficiencia que pueda afectar en forma directa la calidad del producto, e incluye hallazgos tales como fraude y falsificación de datos o de productos.

Deficiencias mayores: son actividades o procesos no clasificados como críticos que puedan derivar en un producto que no cumple con su autorización de comercialización o que indican una falla en los procedimientos de liberación de lotes.

Algunas deficiencias mayores pueden ser consideradas como críticas en ciertos contextos, y en la lista de deficiencias se identifican con el signo (↑)

Un conjunto de deficiencias mayores puede conducir a una deficiencia crítica si involucra a fallas graves del sistema de calidad o de fabricación.

Otras deficiencias: aquellas deficiencias que no se consideran críticas ni mayores pero que implican incumplimiento de BPF.

Todas las deficiencias calificadas como “otras” pueden incrementarse a deficiencia mayor si involucran la calidad del producto que no implica un riesgo sanitario concreto y/o inminente. Así mismo, “otras deficiencias” que, por separado no se clasifican como

mayores, en conjunto pueden categorizar como una deficiencia mayor.

RIESGOS RELACIONADOS CON PRODUCTOS

Tanto los productos como sus procesos de producción pueden clasificarse según su riesgo en:

Producto de alto riesgo: cualquier producto que puede ocasionar un riesgo en la salud aún en bajos niveles. Se trata de productos que son altamente susceptibles a contaminación química o microbiológica durante el proceso de fabricación, incluyendo la estabilidad. Se entiende como producto de alto riesgo aquel que cumple cualquiera de los siguientes criterios:

- Estrecha ventana terapéutica
- Alta toxicidad
- Productos estériles con llenado aséptico
- Productos biológicos /biotecnológicos
- Procesos complejos de fabricación: aquellos en los que aún pequeñas desviaciones en los parámetros de control pueden generar un producto no uniforme o fuera de especificación. Por ejemplo: la mezcla o granulación de formas farmacéuticas sólidas con concentración muy baja de activo.

Productos de Riesgo Medio: son productos susceptibles de contaminación durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Por ejemplo, productos estériles con esterilización terminal, productos no estériles en forma farmacéutica de semisólidos o líquidos o con activos sensibilizantes.

Productos de Bajo Riesgo: son productos que tienen una baja probabilidad de contaminación durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Por ejemplo: los productos con activos generales no sensibilizantes ni altamente activos.

ASIGNACIÓN DE RIESGO A UNA DEFICIENCIA

El riesgo asignado tiene relación con la naturaleza de la desviación y con la frecuencia en la que ocurre. Si el producto es de bajo riesgo, no se asignará una deficiencia crítica excepto en casos extremos como fraude, falsificación, contaminación cruzada o condiciones no sanitarias de fabricación.

Las deficiencias mayores u “otras” pueden ser elevadas a la categoría superior cuando:

- se repiten las deficiencias detectadas en una inspección previa,
- se detectan numerosas deficiencias de la misma categoría de riesgo y combinadas (en

- un mismo sistema, actividad o proceso) resultan en una práctica alejada de BPF o,
- el sistema de calidad del fabricante no posee la suficiente aptitud para identificar y tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo para el paciente a un nivel aceptable para los productos distribuidos y/o para evitar la repetición de deficiencias en el futuro.

Una deficiencia crítica o mayor puede ser categorizada a un nivel inferior (mayor u otra) si:

- la empresa asegura en forma consistente y efectiva que se toman las medidas para reducir el riesgo para el paciente y producto a niveles aceptables o,
- las acciones correctivas y preventivas tomadas por el fabricante (Plan de CAPAs) reducen el riesgo de la(s) deficiencia (s).

Deficiencias repetidas o recurrentes: son aquellas que ya se identificaron en una inspección previa, la empresa oportunamente presentó el Plan de CAPA y las acciones correctivas no han resuelto la deficiencia o no se implementaron en tiempo y forma.

Se considerará incrementar el nivel de la deficiencia cuando:

- Se identifican fallas en el Sistema de Calidad para identificar la causa raíz potencial de la deficiencia o cuando no se observan acciones para contener y solucionar la causa raíz.
- La aplicación de las acciones correctivas resulta injustificadamente prolongada

Siglas/Acrónimos

RAP: Revisión anual de producto.

BPF: Buenas prácticas de fabricación y control

CAPA: (Sigla del inglés) acciones correctivas y/o preventivas

EPP: Elementos de protección personal

IFA: Ingrediente farmacéutico activo

OOS: (Sigla del inglés) resultados fuera de especificación
OOT: (Sigla del inglés) resultados

fuera de tendencia **PH:** Prueba hidráulica

POE: Procedimiento operativo estándar

CLASIFICACIÓN DE DEFICIENCIAS

Las siguientes deficiencias no conforman una lista exhaustiva, sino sólo ejemplos de las más frecuentemente observadas. Las deficiencias que aparezcan en la lista deberán ser

clasificadas en función del riesgo asociado al producto y al paciente.

RIESGO ASOCIADO AL SISTEMA DE CALIDAD FARMACEÚTICO

Críticas

- Establecimiento no habilitado por ANMAT.
- Uso de las instalaciones para fines no autorizados por ANMAT.
- Productos comercializados en el país sin registro o autorización de comercialización.
- Director Técnico o Co Director Técnico no registrados en ANMAT.
- Ausencia del Director Técnico, Co-Director Técnico o del profesional responsable según organigrama, estando la planta en actividad.

Otras

- Falta de planos de distribución de áreas aprobados por ANMAT.
- Discordancia entre la estructura edilicia observada y el plano aprobado por ANMAT.
- Falta de responsable designado de higiene y seguridad industrial (empleado o contratado).

RIESGOS ASOCIADOS A GARANTIA/ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Críticas

- Falta de un Programa de Garantía de Calidad.

Mayores

- Incumplimiento no justificado del Programa de Garantía de Calidad.
- POE inexistentes o incompletos, o no incluyen todos los procesos de fabricación (↑)
- Falta de procedimientos de análisis de riesgo y su aplicación a actividades BPF relevantes.
- Desvíos no investigados o no documentados según POE.
- Falta un Programa de Autoinspecciones o no se cumple o no abarca a todos los sectores de BPF relevantes o faltan registros o están incompletos.
- Falta de re-validación de un proceso que haya sufrido un cambio crítico y pueda influir en la reproducibilidad del proceso y/o en la calidad del producto final (↑).
- Revalidación no incluida en el Plan de Validaciones.
- Falta un sistema de control de cambios o es inadecuado.
- No existe un sistema para el manejo de quejas y reclamos o faltan registros de reclamos relacionados con la calidad del producto o están incompletos.

- Falta un POE de reproceso y retrabajo. Reproceso o retrabajo realizado sin un análisis de riesgo previo.
- Falta un programa de calificación de proveedores o no se cumple o la calificación no está completa.
- Documentación de los proveedores no recibida en tiempo y forma o no están disponibles los documentos de los servicios prestados.
- Faltan revisiones periódicas del Sistema de Calidad Farmacéutico, incluyendo registros de controles, parámetros críticos de procesos y resultados de análisis de productos (↑)
- No se han implementado CAPAs luego de detectar tendencias negativas.
- Falta un plan maestro de calificación o validación o no se cumple (↑)
- Falta un programa completo de calibración de instrumentos y equipos o no se cumple (↑)
- Se han realizado correcciones en los registros sin indicar fecha y/o firma (↑)

Otras

- Falta la revisión anual del producto (↑)
- Revisión anual del producto con datos incompletos o estudios de tendencias inexactos.
- Falta un POE para el manejo de productos devueltos.
- Revisiones periódicas incompletas del Sistema de Calidad Farmacéutico.
- El periodo de retención de evidencias y registros es insuficiente o no se cumple.
- Las CAPAs no se implementan en tiempo y forma.
- Productos aprobados para la venta sin la adecuada verificación de la documentación de fabricación y acondicionamiento.

RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD

Críticas

- El responsable de Control de Calidad no cuenta con formación profesional, entrenamiento y/o experiencia adecuados al cargo.
- Evidencia de que el responsable de Producción o de Garantía/Aseguramiento de Calidad ha revocado decisiones de Control de Calidad.
- Falta de independencia entre Control de Calidad y Producción.
- Evidencia de adulteración de datos y/o resultados analíticos.
- Falta de controles de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de

productos terminados para la venta.

- Falta de control de calidad de materias primas y materiales de envase y empaque. Falta de sustancias o materiales de referencia que garanticen la calidad de los resultados obtenidos.

Mayores

- Áreas, personal o equipos de control insuficientes.
- Ingreso de personal no autorizado en las áreas productivas (↑)
- Falta de POE aprobados y/o vigentes para muestreo, inspección y control de materiales.
- Falta un programa de validación de métodos analíticos y microbiológicos o el programa no se cumple (↑)
- Falta un programa y/o procedimientos de re-análisis de materiales de partida, productos semiterminados y/o graneles (↑)
- Falta un programa de preparación y mantenimiento de estándares para soluciones, medios de cultivo y/o cepas de referencia, o faltan registros de cumplimiento del programa (↑)
- Uso de estándares, cepas de referencia y soluciones y/o medios de cultivo vencidos (↑)
- Estándares secundarios mal definidos, lo cual resta confiabilidad a los resultados (↑)
- Para los ensayos microbiológicos cuantitativos (valoración), uso de cepas de referencia más allá del quinto repique (↑)
- Productos liberados para la venta sin aprobación de Control de Calidad (↑)
- Evidencia de que no se han investigado o documentado, según POE, resultados fuera de especificación (OOS), fuera de tendencia (OOT) y/o desvíos (↑)
- Material de partida o de empaque usado sin autorización previa de Control de Calidad (↑)
- Reproceso o retrabajo realizados sin autorización de Control de Calidad (↑)
- Manejo de quejas o reclamos sin participación de Control de Calidad, si corresponde.
- Productos devueltos disponibles para la venta sin aprobación de Control de Calidad.
- Faltan registros de las condiciones de almacenamiento y transporte de muestras.
- Falta un programa de calificación o calibración o mantenimiento de equipos, o faltan los registros de cumplimiento del programa (↑)
- Falta un programa de preparación y mantenimiento de estándares y soluciones, o faltan los registros del cumplimiento del programa (↑)
- En los laboratorios de control propios y contratados, los sistemas o programas y controles de calificación, calibración y mantenimiento de equipos, estándares, soluciones y registros no aseguran que los resultados y conclusiones obtenidos son

confiables y precisos (↑)

- El ensayo de esterilidad no se realiza en un área clasificada como Grado A con un entorno Grado B, o en un aislador clasificado Grado A en un ambiente al menos Grado D.
- Falta una unidad manejadora de aire independiente en el sector de control microbiológico.

Otras

- Falta el contrato entre la empresa y el laboratorio tercerista de Control de Calidad.
- Deficiencias no investigadas en tiempo y forma.

RIESGO ASOCIADO AL PERSONAL

Críticas

- Las personas a cargo de Control de Calidad, Garantía de Calidad, Producción o liberación de productos de alto riesgo carecen de un título universitario competente o de experiencia suficiente en el área bajo su responsabilidad.

Mayores

- No hay un organigrama o falta o está incompleta la descripción de las responsabilidades de los puestos claves.
- Los puestos claves no están ocupados por personal a tiempo completo o la función no está explícitamente delegada en personal con calificación comprobable.
- El personal clave no posee formación profesional, entrenamiento y experiencia acorde a la tarea que conduce, o estas calificaciones no están disponibles.
- El personal cuyas actividades puedan afectar la calidad del producto no posee formación, entrenamiento o experiencia adecuada.
- Falta un programa y/o un registro de capacitación del personal en BPF.
- La cantidad o el entrenamiento del personal de Producción, Control de Calidad o Garantía de Calidad son insuficientes, incrementando el riesgo de desvíos de la BPF.
- Falta un programa de higiene y seguridad del personal o el programa no se cumple.

Otras

- Los registros de entrenamiento están incompletos.
- El programa de entrenamiento no se cumple o es incompleto o insuficiente.
- Falta o está incompleta la descripción de responsabilidades de otros puestos de trabajo.

RIESGO ASOCIADO A LOCALES/AREAS

Críticas

- Falta un sistema de filtración de aire para eliminar los contaminantes ambientales que se generan durante la producción o acondicionamiento.
- Mal funcionamiento del sistema de ventilación, con riesgo de contaminación cruzada para productos de medio y alto riesgo.
- Las áreas de producción o control de calidad de productos de medio y alto riesgo no están adecuadamente segregadas de otras áreas del establecimiento.
- Fabricación de productos diferentes en el mismo ambiente, de manera que pueda producir mezcla o contaminación cruzada entre productos.
- Falta de área y/o equipamiento exclusivo para Control de Calidad en un elaborador titular.

Mayores

- La clasificación de áreas no se corresponde con los requerimientos de limpieza según las actividades de producción (↑)
- Mal funcionamiento del sistema de ventilación con riesgo de contaminación cruzada (↑)
- Falta de mantenimiento o de verificación periódica de cambios de filtros o de monitoreos de presión diferencial entre áreas, o estas actividades no se completan (↑)
- Faltan medidas para asegurar el sentido de flujo de aire, o las medidas son incorrectas.
- Servicios de provisión de vapor, aire comprimido, nitrógeno o extracción localizada que no están calificados (↑)
- El sistema de tratamiento de aire no está calificado (↑)
- La temperatura o humedad no están controladas o monitoreadas en áreas que lo requieren, por ejemplo, depósitos o áreas de producción con producto expuesto (↑)
- Daños (orificios, pérdidas de pintura) sobre áreas de producción o equipos en los cuales el producto está expuesto, o en paredes o techos inmediatamente adyacentes (↑)
- Evidencia de falta de limpieza en pisos, paredes y cielorrasos.
- Instalación de equipos, ductos, accesorios o cañerías que dificulta o impide la limpieza.
- Terminación de superficies (piso, paredes, techos) que no permite una limpieza efectiva.
- Superficies porosas con contaminación evidente en un área productiva (moho, polvo) (↑)
- Espacio insuficiente en un área en la que se puede producir confusión o mezcla (↑)
- La cuarentena física o informática no se cumple. Ingresos personal no autorizado al área (↑)
- El muestreo de materiales de partida, acondicionamiento primario, graneles y/o

productos intermedios no se lleva a cabo en área separada, o las precauciones son insuficientes para evitar una contaminación (↑)

- Ausencia de vestuarios generales de planta separados de las áreas de producción y control y/o falta de provisión de la vestimenta de trabajo (↑)
- La central de pesadas no se ubica en un área independiente de otros sectores productivos.
- Precauciones insuficientes para evitar la contaminación y contaminación cruzada durante el fraccionamiento (↑)
- Temperatura, humedad o iluminación inadecuadas para el tipo de sustancias manipuladas, particularmente en la central de pesadas (↑)
- En áreas de producción se realizan otras actividades no vinculadas (↑)
- Condiciones inadecuadas de almacenamiento y/o embalaje de productos terminados (↑)

Otras

- El personal utiliza las puertas que comunican en forma directa el exterior de la planta de producción con las áreas de fabricación o de acondicionamiento.
- Los desagües no son sanitarios o no poseen trampa o sifón.
- Las salidas de líquidos o gases no están identificadas.
- Daños en superficies no inmediatamente adyacentes o sobre los productos expuestos.
- Los sectores de cambios de ropa, descanso y lavado son inadecuados.
- Falta de orden y/o higiene en baños y vestuarios.
- Falta un programa de mantenimiento preventivo para las áreas o no hay registros (↑)
- Los medicamentos vencidos no están segregados de los disponibles para la venta.

RIESGO ASOCIADO A EQUIPAMIENTO

Críticas

- Equipamiento sin calificación utilizado en la fabricación de productos de alto riesgo.
- Equipamiento con evidente malfuncionamiento o falta de monitoreo apropiado.
- Instrumentos utilizados para el monitoreo de puntos críticos de control sin calibración.
- Presencia de diferentes productos o lotes en equipos con posibilidad de contaminación cruzada o mezcla, por ejemplo, estufas, autoclaves y liofilizadores.

Mayores

- Equipos que operan fuera de sus especificaciones (↑)
- Equipos sin calificación utilizados en pasos críticos de la fabricación,

acondicionamiento, etiquetado o codificado y control de calidad, incluyendo los sistemas informatizados (↑)

- Equipos y accesorios sin diseño sanitario o material sanitario usados para la fabricación de líquidos o semisólidos (↑)
- Equipos o partes de equipos almacenados en estado limpio pero sin protección para evitar su contaminación (↑)
- Equipamiento con superficies inadecuadas, tales como porosas, absorbentes, reactivas, de difícil limpieza o con desprendimiento de partículas (↑)
- Productos con evidencia de contaminación con materiales extraños, como grasas, aceites, óxido o partículas provenientes del equipamiento (↑)
- Tanques, tolvas o similares utilizados sin tapa en Producción.
- Funcionamiento simultáneo de equipos, con posible contaminación cruzada o mezcla (↑)
- Fugas en las juntas o conexiones con potencial impacto en la calidad del producto (↑)
- El programa de calibración de equipos no se cumple o no se registra adecuadamente (↑)
- Falta un programa de mantenimiento preventivo para equipos críticos o de registros (↑)
- Falta de bitácoras (*logbooks*) de equipos que permitan trazar los procesos de producción.

Otras

- El espacio entre equipos y paredes no permite una limpieza eficiente.
- Los equipos fijos están insuficientemente asegurados en los puntos de contacto.
- Equipos o instrumentos no críticos que se encuentran en uso pero requieren reparación (↑)
- Equipos defectuosos o fuera de uso no retirados del sector o no rotulados apropiadamente.
- Equipos menores usados sin calificación en fabricación de productos de bajo riesgo (↑)

RIESGO ASOCIADO A SANITIZACIÓN Y/O DESINFECCIÓN

Críticas

- Falta de limpieza o presencia de residuos o materiales extraños en áreas de producción.
- Presencia de plagas en áreas con producto expuesto.

Mayores

- Falta un programa de sanitización y/o faltan registros en áreas visiblemente limpias.
- Falta un POE para monitoreo microbiológico, de partículas no viables o de temperatura y humedad relativa. No se especifican los límites de alerta y acción para áreas de productos no estériles susceptibles a la contaminación.
- Procedimiento de limpieza para equipos de producción no validado, incluyendo

métodos analíticos para la detección de trazas (↑)

- Evidencia de falta de limpieza en instalaciones y servicios ubicados directamente encima de productos expuestos o de los equipos de fabricación (↑)

Otras

- POE de sanitización incompleto o registros incompletos.
- Programa de sanitización con implementación incompleta.

RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE PARTIDA

Críticas

- Evidencia de falsificación o tergiversación de resultados analíticos.
- Falta de control de calidad de los materiales de partida.
- Uso de materia prima vencida.

Mayores

- Falta el certificado de análisis del proveedor o elaborador.
- Control de calidad de materias primas ausente o incompleto. Especificaciones incompletas o no aprobadas por Control de Calidad (↑)
- Métodos de control de materias primas activas no validados (↑)
- Recipientes de materia prima sin ensayo de identidad del contenido de antes de su uso (↑)
- Uso de materia prima luego de la fecha de re-análisis sin control adecuado (↑)
- Diferentes lotes de materias primas recibidos al mismo tiempo, sin considerarlos en forma separada para el muestreo, análisis y liberación (↑)
- Falta de POE para condiciones de almacenamiento y transporte.
- Certificación de proveedores o intermediarios (*brokers*) sin la documentación apropiada.
- Lotes de materias primas usados en producción sin la aprobación de Control de Calidad de los ensayos de identificación realizados (↑)

Otras

- Validación incompleta de métodos de análisis para materiales de partida no activos (↑)
- El titular del producto no realiza ensayos de identificación sobre remanentes de materia prima de producción tercerizada (↑)

RIESGO ASOCIADO A PRODUCCIÓN

Críticas

- Falta el documento maestro de producción.
- La fórmula maestra demuestra desviaciones significativas o cálculos erróneos.
- Faltan registros de fabricación de lotes.
- Evidencia de adulteración o falsificación de registros de producción o acondicionamiento.
- Realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin.
- Falta el número de lote y/o la fecha de vencimiento en los envases primarios de productos terminados.
- Uso no exclusivo de vestimenta para la elaboración de productos segregados.
- No se realiza limpieza de áreas entre procesamientos de distintos productos.
- Falta de identificación de materiales en proceso o de áreas productivas generando una alta probabilidad de mezcla o confusión.
- Inadecuado rotulado o almacenamiento de materiales y/o productos rechazados con riesgo de mezcla o confusión.
- Materiales recibidos (materia prima, productos en proceso, graneles, material de empaque) sin cuarentena hasta el análisis y liberación por Control de Calidad.

Mayores

- Documento maestro de producción incompleto.
- La fórmula maestra no coincide con la autorización de comercialización de producto (↑)
- Registros de producción que muestran desviaciones significativas o cálculos erróneos (↑)
- Información impresa o codificada ilegible y/o se destiñe y/o se borra con facilidad en los envases primarios del lote de producción (↑)
- Orden de fabricación preparada o verificada por personal no calificado.
- Falta o está incompleta la validación de procesos críticos de fabricación. Falta evaluación final y/o aprobación del informe (↑)
- Cambios en los procesos sin validación adecuada (↑)
- Cambios no aprobados o no documentados según se establece en los documentos maestros de producción (↑)
- Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada (↑).
- Falta de limpieza entre procesamientos en días sucesivos de diferentes lotes o diferentes concentraciones del mismo producto. Lapso no avalado por validación de limpieza.
- Faltan medidas para garantizar la limpieza de los envases primarios antes de su llenado, o son insuficientes o no se cumplen.

- Falta implementar medidas para garantizar la trazabilidad de cada lote, cuando se fabrican diferentes lotes del mismo producto en una misma área.
- Reproceso o retrabajo realizado sin autorización de una persona calificada.
- Desvío de procedimientos de producción no documentados o no aprobados por Control de Calidad o Garantía de Calidad (↑)
- Discrepancias en el rendimiento o conciliación no investigadas.
- Liberación de líneas productivas no documentadas y/o no incluidas en POE (↑)
- Falta de controles o registros en instrumentos de medición (↑)
- Uso de materiales (materia prima, material de empaque, graneles, productos en proceso) en producción sin la autorización previa de Control de Calidad (↑)
- Rotulado incorrecto o incompleto o de graneles, productos en proceso, materia prima y/o material de empaque.
- Fraccionamiento de materias primas por persona no calificada según POE.
- Cambios en el tamaño de lote no aprobado o no verificado por personal calificado.
- Información inexacta o incompleta en los registros de producción o acondicionamiento.
- Transferencia inadecuada de graneles o semielaborados entre etapas de producción, que no previene la contaminación.
- Hallazgo de envases abiertos con producto semielaborado fuera del área de producción (↑)
- Falta de POE para operaciones de acondicionamiento.
- Falta de mantenimiento homogéneo de las suspensiones y/o emulsiones durante todo el proceso de fraccionamiento (↑)
- Falta de monitoreo microbiológico, partículas no viables, temperatura y humedad relativa en áreas donde se elaboran productos no estériles, cuando el producto así lo requiere.
- Control inadecuado de material impreso, codificado o no (incluyendo almacenamiento, dispensación, impresión y eliminación).
- Hallazgo de envases sobrantes codificados con número de lote y/o fecha de vencimiento, no aislados ni identificados.
- Actividades de fabricación o áreas en uso sin autorización de ANMAT (↑)
- Falta de contratos entre las partes intervinientes en la fabricación de un lote (por ejemplo, titular del registro, elaborador, acondicionador o distribuidor).
- Falta evidencia de autorización de ANMAT (habilitación) para la fabricación por terceros.
- La combinación de lotes se realiza sin la autorización de Garantía de Calidad, aun cuando se encuentre documentada. Falta de POE correspondiente.
- Registros ausentes o incompletos de distribución primaria de productos terminados (↑)

- Falta de POE de retiro de mercado de productos y de registro de distribución.
- Inadecuada cuarentena y/o destrucción de las unidades afectadas a retiro del mercado o rechazadas o devueltas por defecto de calidad.

Otras

- POE incompleto para manejo de materiales y productos.
- Ingreso de personal no autorizado en áreas productivas.
- Verificación incompleta de la recepción de materiales de partida.
- El depósito no cuenta con un sector físicamente separado para sustancias psicotrópicas y estupefacientes, con seguridad y acceso restringido.
- Manejo inadecuado de material de empaque vencido u obsoleto.
- POE de operaciones de acondicionamiento incompleto.
- POE de retiro del mercado incompleto o no cumple la normativa vigente o no contempla la obligación de comunicación inmediata a ANMAT.
- Falta de contrato o acuerdo entre importador (titular del registro), elaborador (tercer país) y distribuidor sobre retiro del mercado de productos y la responsabilidad de cada uno.
- Los contratos no definen las responsabilidades de cada una de las partes intervinientes en la fabricación de un lote, por ejemplo, el titular de la autorización de comercialización y el elaborador o acondicionador o distribuidor.
- Desvíos en operaciones de acondicionamiento no investigados por personal calificado (↑).

RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE EMPAQUE

Mayores

- Programa de control reducido implementado sin certificación del proveedor o fabricante.
- Control de calidad de material de empaque ausente o incompleto (↑)
- Muestreo no representativo del material de acondicionamiento primario.
- Especificaciones incompletas o no aprobadas por Control de Calidad.
- Falta de ensayos de identificación de material de empaque o falta de etiquetas.
- Certificación o calificación de proveedores o intermediarios sin documentación adecuada.

Otras

- Procedimientos de transporte y almacenamiento incompletos o inadecuados.
- Condiciones ambientales inadecuadas o falta de precauciones para evitar la

- contaminación del material de empaque durante el muestreo (↑)
- Rotulación inexistente o inadecuada del material de empaque luego de la recepción.

RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTO TERMINADO

Críticas

- Certificado de análisis del elaborador no disponible. Liberación al mercado de productos importados con control de calidad incompleto.
- Evidencia de falsificación o adulteración de certificado de análisis.

Mayores

- Producto terminado liberado para su uso con control de calidad incompleto.
Resultados de análisis que no cumplen las especificaciones (↑)
- Evidencia de productos elaborados con materias primas vencidas y liberados para uso (↑)
- Productos disponibles para comercialización sin previa certificación del Director Técnico o de una persona calificada para liberar (↑)
- Productos no conformes disponibles para la venta (↑)
- Productos terminados elaborados con materias primas con fecha de re-análisis vencida y liberados para su uso.
- Especificaciones incompletas o no acordes con Farmacopeas Internacionales vigentes y/o la autorización de comercialización de ANMAT (↑)
- Especificaciones no aprobadas por Control de Calidad.
- Falta de control de calidad individual de sub-lotes de producción, si corresponde (↑)
- Métodos de control no validados o con validación incompleta (↑)
- Falta de POE para almacenamiento y transporte de producto terminado.

Otras

- Transferencia incompleta de métodos analíticos validados.
- Informes de validación de métodos que no especifican el método analítico de referencia.

RIESGO ASOCIADO A MUESTRAS

Mayores

- Ausencia de muestras de retención de productos terminados.

Otras

- Ausencia de muestras de retención de materiales de partida.
- Cantidad insuficiente de muestras de retención de ingredientes farmacéuticos activos.
- Cantidad insuficiente de muestras de retención de productos terminados.
- Condiciones inadecuadas de almacenamiento de las muestras de retención.

RIESGO ASOCIADO A ESTABILIDAD**Críticas**

- Fecha de vencimiento en los productos comercializados diferente a la autorizada para la comercialización, sin estudios de estabilidad que la avalen.
- Falsificación o adulteración de datos de estabilidad o de certificados de análisis.

Mayores

- Resultados de estabilidad en curso que demuestran que no se cumplen las especificaciones de calidad, sin las medidas correspondientes (↑)
- Falta un programa de estabilidad en curso o es inadecuado.
- Faltan estudios de estabilidad frente a cambios en el proceso de fabricación (formulación, material de empaque primario y métodos de elaboración).
- Métodos de control para el estudio de estabilidad en curso no validados (↑)
- No se realizan todos los controles que indican estabilidad del producto (↑)
- El programa de estabilidad no incluye los lotes “peores casos productivos”, por ejemplo, reprocesos, retrabajos y desvíos.
- Condiciones inapropiadas de almacenamiento de muestras para estudios de estabilidad.

Otras

- Realización de controles de estabilidad en momentos diferentes a los programados.
- Revisión de los datos de estabilidad no efectuada en tiempo y forma.

RIESGO ASOCIADO AL SISTEMA DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO**Críticas**

- Falta de un sistema de obtención de agua de calidad farmacéutica adecuado a las formas farmacéuticas que se fabrican en la empresa.

- Falta de validación de los sistemas de obtención, almacenamiento y distribución del agua de calidad farmacéutica.

Mayores

- El sistema de obtención de agua de calidad farmacéutica no se mantiene u opera de modo que se garantice la provisión de agua de calidad adecuada para productos estériles (↑)
- Uso de materiales no sanitarios en el sistema de almacenamiento y distribución de agua (↑)
- Faltan registros de calibración de los instrumentos críticos del sistema de agua.
- No se usa agua purificada para alimentar el sistema de obtención de agua para inyectables y el generador de vapor puro.
- El agua usada en la formulación no cumple con los parámetros de calidad establecidos en la fórmula maestra del producto.
- No se hacen ensayos microbiológicos y fisicoquímicos del agua de uso farmacéutico o son insuficientes. El volumen de agua muestreada es insuficiente (↑)
- El agua para productos inyectables no se distribuye hasta los puntos de uso mediante una recirculación constante y a temperatura mayor a 65°C. (↑)
- Revalidación inadecuada del sistema de agua de uso farmacéutico luego de realizar tareas mantenimiento, cambios o frente a tendencias fuera de especificación.
- Utilización reiterada de agua para uso farmacéutico fuera de especificaciones (↑)
- Enjuague final de equipos y accesorios usados en la elaboración de productos parenterales no realizado con agua para inyectables.

Otras

- No se realizan controles sobre el agua potable.
- Los puntos de muestreo y/o uso no están debidamente identificados.
- Las cañerías de agua no están debidamente identificadas.
- Falta de un plan o de registros de limpieza y sanitización del sistema de almacenamiento y distribución de agua potable.
- Los diagramas del sistema de obtención, almacenamiento y distribución del agua no están disponibles, actualizados o completos, por ejemplo, faltan los puntos de muestreo y uso.
- El enjuague final de los equipos y accesorios utilizados en la fabricación de productos parenterales no se realiza con agua de la calidad requerida.

RIESGO ADICIONAL ASOCIADO A PRODUCTOS ESTÉRILES

Críticas

- Validación de procesos críticos de esterilización no realizada o incompleta.
- Prueba de simulación de proceso de llenado aséptico no realizada.
- Operaciones de llenado aséptico realizadas a pesar de obtener resultados insatisfactorios de la prueba de simulación.
- No se realiza monitoreo ambiental de partículas viables y no viables durante el proceso de llenado aséptico, o este se efectúa con condiciones ambientales inadecuadas.
- Liberación de lotes basada en un segundo control sin investigación exhaustiva después de un resultado insatisfactorio del ensayo de control de esterilidad original.
- Falta de realización del test de integridad o fuga sobre el 100% de las ampollas de un lote.
- El enjuague final de envases primarios no se realiza con agua para inyectables.
- Utilización de envases primarios no esterilizados o despirogenados para productos que no requieren esterilización final.

Mayores

- Clasificación de áreas no acorde a BPF para operaciones de procesamiento y llenado (↑)
- Áreas de manufactura asépticas con presión negativa respecto a áreas lindantes (C-D) (↑)
- Áreas limpias (C-D) con presión negativa respecto a áreas no calificadas.
- Método inadecuado o cantidad insuficiente de muestras para el control ambiental (↑)
- Monitoreo de partículas no viables y/o viables inexistente o incompleto en áreas donde se elaboran productos estériles (↑)
- El programa de simulación del proceso de llenado aséptico es inadecuado, por ejemplo, no simula operaciones reales, el número de unidades para realizar la prueba o la frecuencia de realización son insuficientes, etc.
- Interpretación errónea de resultados de la prueba de simulación de llenado aséptico.
- Liberación de lotes elaborados en la misma línea, antes de obtener un resultado favorable de la prueba de simulación de llenado aséptico, cuando no se trata de validación inicial.
- Diseño o mantenimiento de áreas y equipamiento inadecuados para reducir la generación de partículas o contaminación (↑)
- Entrenamiento inadecuado del personal.
- Personal afectado al proceso de llenado aséptico sin haber participado en una prueba de simulación de proceso de llenado aséptico con resultado satisfactorio.

- Prácticas de vestimenta inadecuadas para áreas asépticas y/o limpias.
- Programas inadecuados de sanitización o de desinfección de áreas limpias.
Detección de desvíos microbiológicos reiterados.
- Prácticas inadecuadas o precauciones insuficientes para minimizar la contaminación o para prevenir mezclas y confusiones.
- Lapsos de tiempo no validados entre limpieza o esterilización y el uso de componentes, contenedores y equipos.
- Lapso de tiempo no validados entre inicio de fabricación y esterilización o filtración.
- No se realiza un estudio de carga biológica (*bioburden*) antes de la esterilización.
- No se verifica la aptitud de medios de cultivos para el espectro de microorganismos.
- Número insuficiente de muestras para realizar el test de esterilidad. Las muestras no son representativas del total del lote elaborado.
- No se considera cada carga del esterilizador como un lote diferente para la realización del ensayo de esterilidad.
- No se determinan endotoxinas en el agua para inyectables utilizada para el enjuague final de contenedores y componentes en la elaboración de productos parenterales cuando estos no son despirogenados.
- Condiciones ambientales o controles ambientales inadecuados para el área de precintado luego de un llenado aséptico.
- Inspección inadecuada de partículas y defectos o que no cubre el 100% de las unidades (↑)
- Inexistencia de filtros esterilizantes en los puntos de uso de gases para purgar soluciones o proteger el producto (↑)
- Test de integridad de filtros esterilizantes y venteo no realizado o incompleto (↑)
- Existencia de lavaderos y/o sumideros en áreas de grado A/B para productos asépticos.
- Equipamientos o instalaciones sin diseño o mantenimiento adecuados para minimizar la contaminación o la generación de partículas (↑)
- El agua usada en autoclaves para compensar la presión o para el enfriamiento por lluvia en la elaboración de soluciones parenterales de gran volumen no es de calidad adecuada.
- La cantidad de personal autorizado en las áreas en operación supera lo establecido a partir de la calificación realizada.
- No está garantizada la calidad del gas que entra en contacto con el producto.

Otras

- La calidad del vapor para esterilización por medio de monitoreos no está garantizada (↑)

RIESGO ADICIONAL ASOCIADO A GASES MEDICINALES

Críticas

- Evidencia de contaminación de envases, graneles o productos terminados y aprobados con materiales extraños, tales como grasa, aceite, herrumbre, agentes fumigantes, rodenticidas, partículas o elementos provenientes de los equipos.
- Falta de control de calidad de graneles o de envases.
- Existen conexiones entre los conductos de circulación de diferentes gases, de manera que no se garantiza que se coloca el gas correcto en el envase apropiado.

Mayores

- Falta de registros que evidencien el uso adecuado de envases, incluyendo test de martillo, inspección de pintura, prueba hidráulica, test de olor, etc.
- No se garantiza una calidad de aire ambiental adecuada para el proceso establecido o que algún cambio en la calidad del aire ambiental no afecte a la calidad del gas.
- La rotulación o identificación de los envases es inadecuada.
- No se asegura la inocuidad del contenido de cada envase antes de su uso.
- No hay operaciones de control antes del llenado de cilindros y/o envases criogénicos.
- El llenado de lote en un ciclo es interrumpido una o más veces.
- Se utilizan los mismos recursos en la cadena de llenado para envases de gases medicinales y no medicinales, sin que exista un método adecuado de prevención del retorno desde una línea de gas no medicinal a una de gas medicinal.
- El proceso de transferencia de graneles no permite prevenir su contaminación.
- En las áreas de producción se realizan actividades no productivas, por ejemplo, pintura de cilindros.
- Las mangueras de trasvase usadas para llenar reservorios y cisternas no están equipadas con conexiones específicas por producto y/o con adaptadores, y permiten la conexión de envases y cisternas no destinados a los mismos gases. Las mangueras, conexiones y/o los adaptadores no se encuentran adecuadamente acondicionados o controlados.
- Identificación incompleta de envases y productos en sus diferentes estados.

Otras

- Plano de la estructura edilicia aprobado por ANMAT no disponible en el establecimiento.

- Las áreas no están segregadas e identificadas adecuadamente para los cilindros/recipientes criogénicos móviles en los distintos estados del proceso. Por ejemplo, cuarentena, vacíos llenos, aprobados o rechazados.
- Los cilindros no están pintados del color acorde al código de colores de normas vigentes.
- Los cilindros o recipientes criogénicos, sean domiciliarios u hospitalarios, llenos o vacíos, no están protegidos de condiciones meteorológicas como para asegurar su conservación en estado limpio.
- No existen registros de mantenimiento de cilindros (prueba hidráulica).
- El agua para la prueba hidráulica en los cilindros no es, como mínimo, de calidad potable.
- No existe un procedimiento de trazabilidad de cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas, especialmente para los importados.
- No se provee vestimenta de trabajo y/o elementos de protección personal para el personal.
- Falta de POE o de medidas para garantizar la trazabilidad de cada cilindro en cada lote.
- La información impresa o codificada en los envases primarios no es legible y/o se destiñe y/o se borra con facilidad durante su manipulación.
- Falta de verificación de envases vacíos durante el ingreso.
- Falta de POE para las operaciones de transferencia y/o llenado de envases.
- Falta de POE para el muestreo, inspección y ensayo de envases, o está incompleto.
- Falta de POE para la limpieza y purga del equipo de llenado y conductos.
- El depósito de productos inflamables no está habilitado por la autoridad competente.

RIESGOS ASOCIADOS A INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS

Críticas

- Falta de áreas dedicadas y autónomas para la producción de IFA altamente sensibilizantes, citotóxicos, de naturaleza infecciosa y/o de alta actividad farmacológica o toxicidad.
- Producción de materiales no farmacéuticos (por ejemplo, herbicidas y pesticidas) en las mismas instalaciones y/o el mismo equipamiento usado en la producción de IFA.

Mayores

- Las especificaciones para IFA no incluyen un control de las impurezas y/o los residuos de los solventes (↑)
- Los registros de lotes de mezcla no permiten una trazabilidad retrospectiva hacia los lotes individuales que componen la mezcla (↑)

- La fuente de estándar de referencia primario no está documentada.
- No está documentado el uso de materiales recuperados, por ejemplo, solventes.
- No existe un perfil de impurezas que permita comparar los lotes reelaborados con los lotes obtenidos por el proceso establecido de rutina.
- Las etapas de aislamiento y purificación final de IFA no estéril, destinado a la elaboración de productos estériles no inyectables, se realizan con agua de calidad menor a purificada.
- Las etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril, aunque éste no se utilice para elaboración de inyectables, no se realiza con agua de calidad menor que purificada estéril.
- Las etapas de aislamiento y purificación final de un IFA destinado a la producción de un medicamento inyectable, estéril o no estéril, se realizan con agua de calidad menor que la de agua para inyectables.
- Las etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril y apirógeno se realizan con agua de calidad menor que la de agua para inyectables.

Otras

- Equipos productivos ubicados en un espacio exterior sin la protección adecuada.
- No hay registros de destrucción de material descartado de envase y empaque, etc.
- El enjuague final de los equipos usados en la elaboración de IFA no estériles o destinados a productos estériles no se realiza con agua de calidad potable, como mínimo.
- El plano aprobado por ANMAT de la estructura edilicia no está disponible en la planta.

Flujograma para la categorización consistente y objetiva de deficiencias de BPFyC de acuerdo con los principios de gestión de riesgos. Proceso de Clasificación: vista general

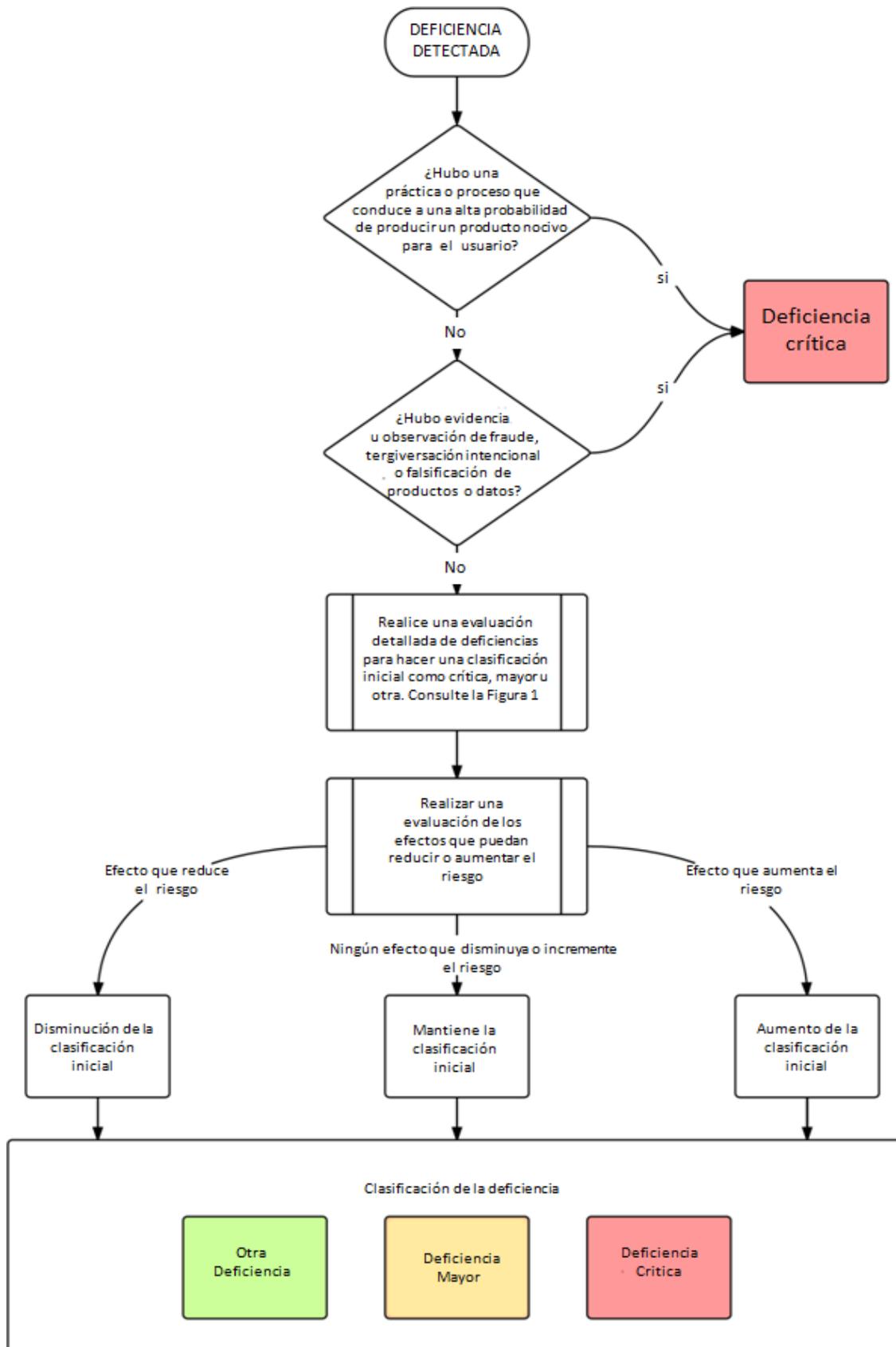
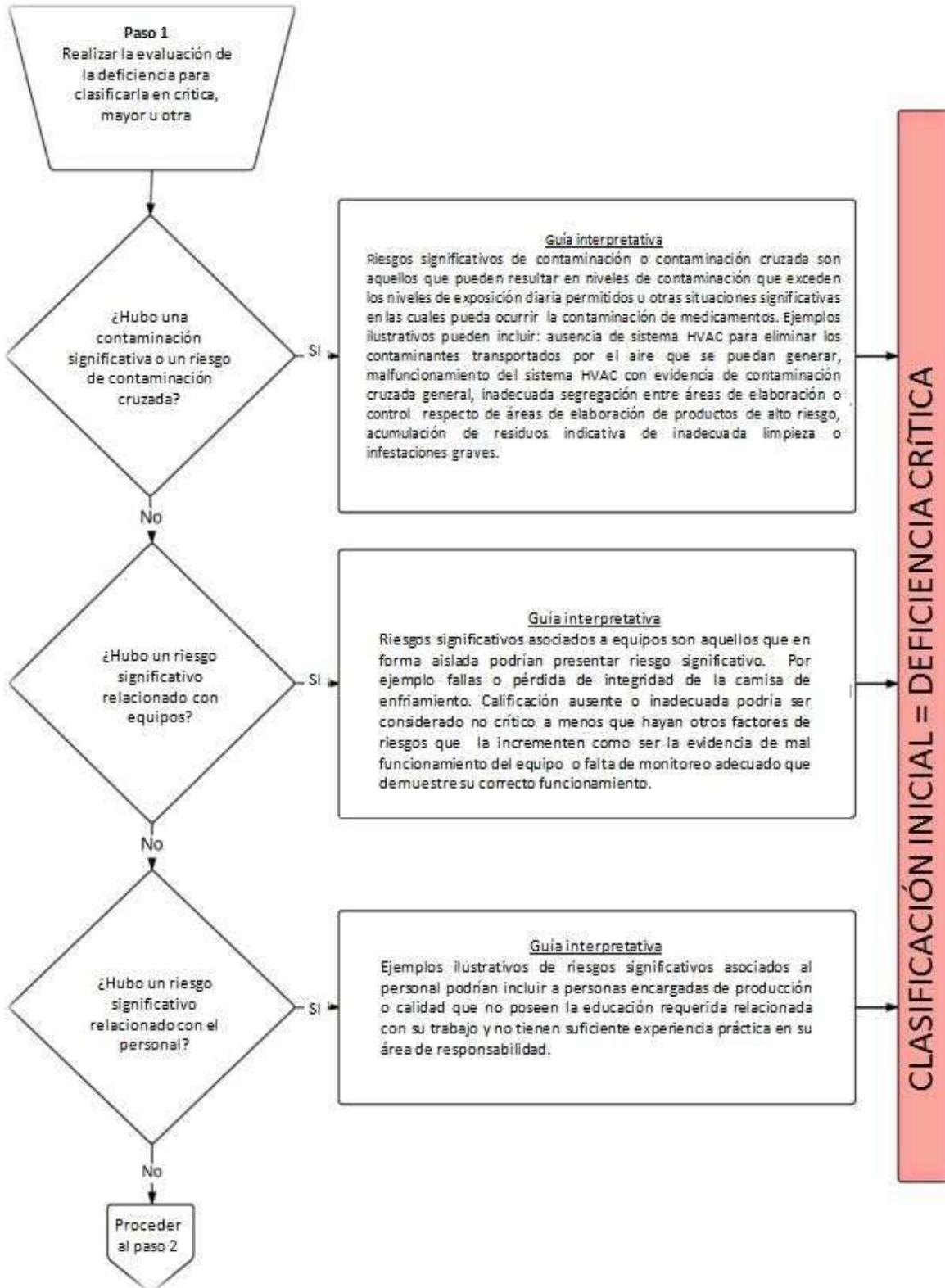
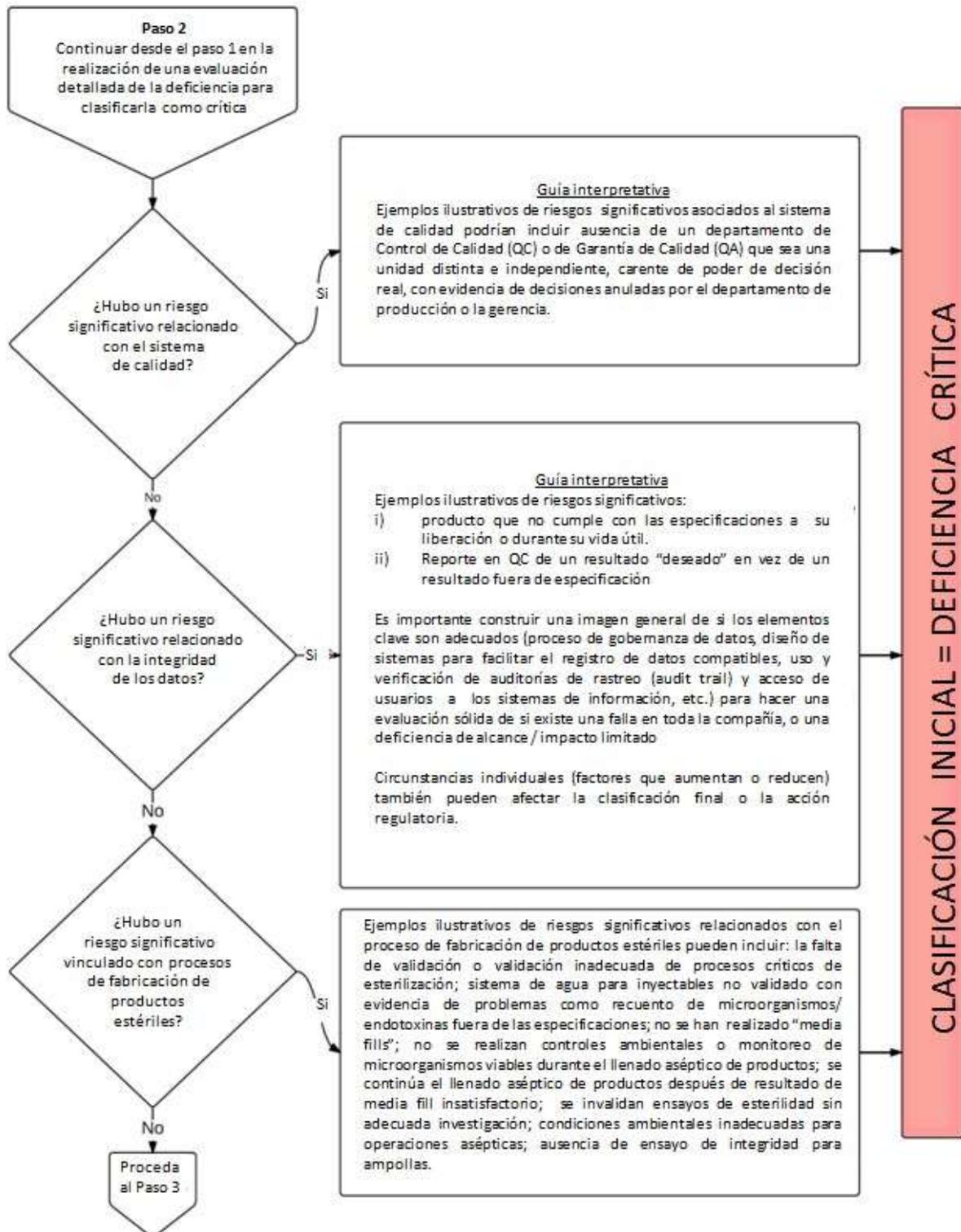


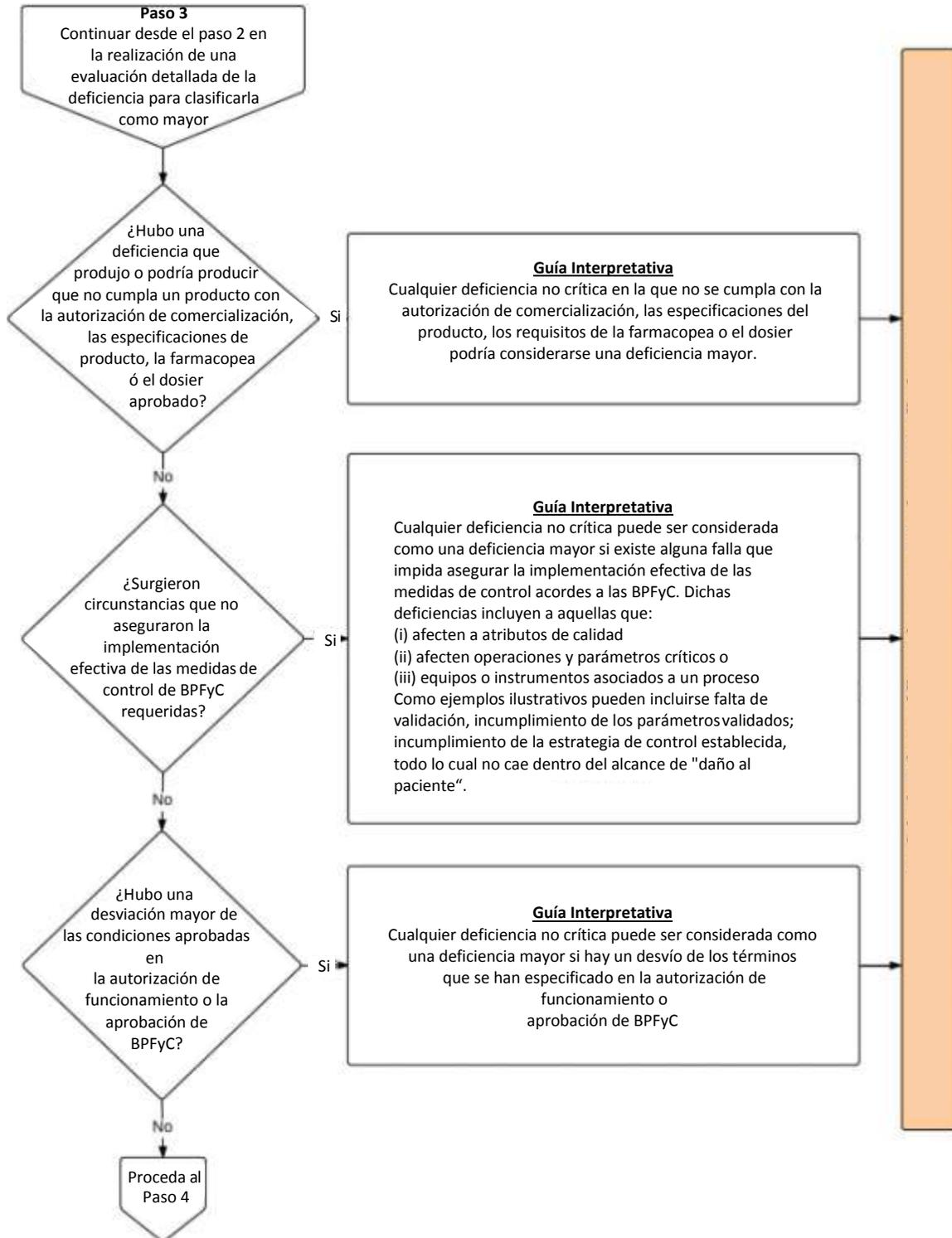
Figura 1 - Proceso de Clasificación – Evaluación detallada Paso 1



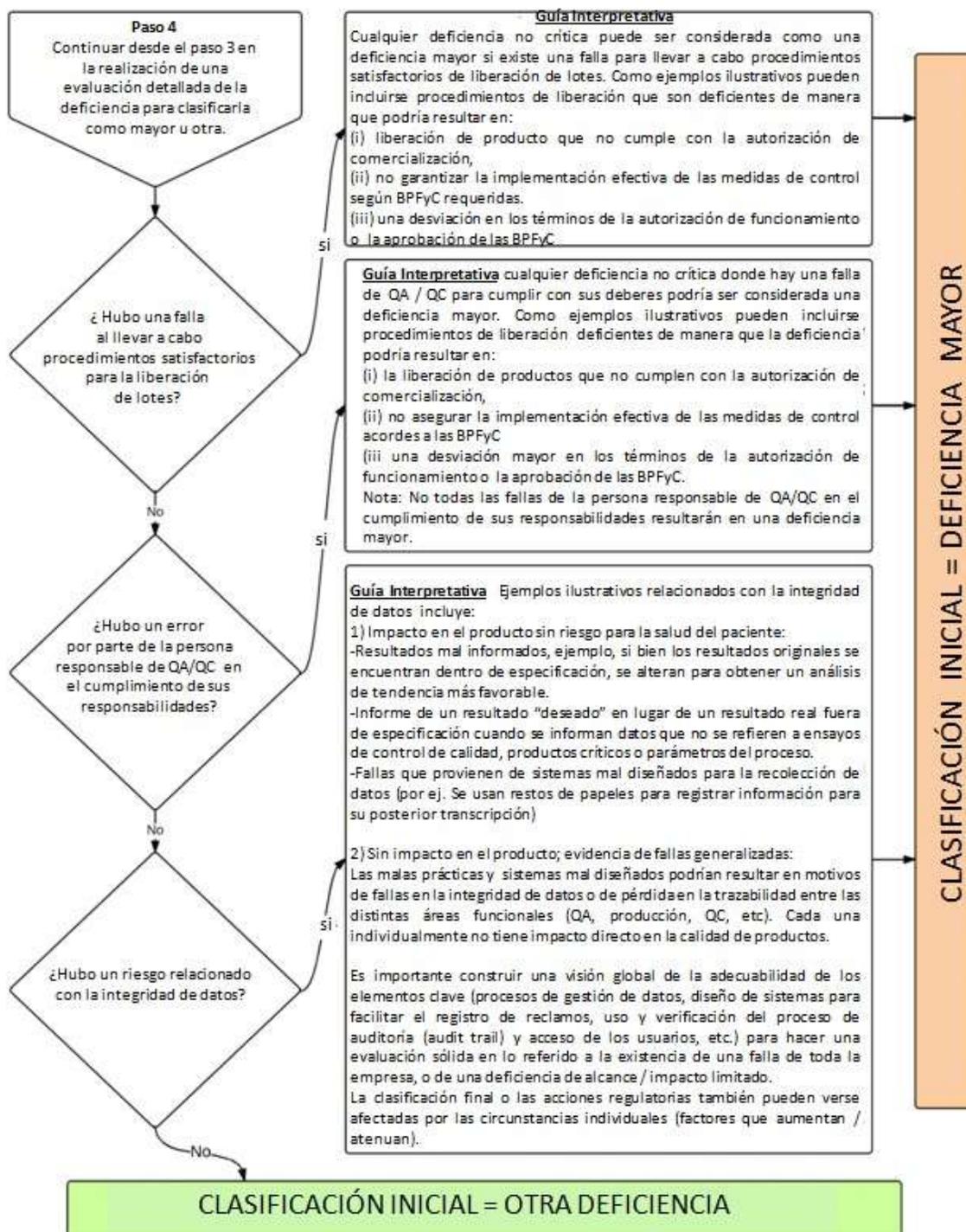
Proceso de Clasificación – Evaluación detallada paso 2



Proceso de Clasificación – Evaluación detallada Paso 3



Proceso de Clasificación – Evaluación detallada Paso 4



Nota: para cuestiones relacionadas con integridad de datos, podría corresponderle una clasificación como "Otras" cuando no hay impacto en el producto, o cuando la evidencia de falla es limitada, como por ejemplo:

- i) mala práctica o diseño de sistemas deficientes que resultan en una oportunidad que generaría problemas en la integridad de datos o pérdida de la trazabilidad en un área discreta, o
- ii) fallas limitadas en un sistema por lo demás aceptable