

MERCOSUL/ L SGT N°11/P. RES N° 06/ 19

APLICACIÓN DE DIRECTRICES Y ANÁLISIS DE RIESGO PARA LA CLASIFICACIÓN DE DEFICIENCIAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

OBJETIVO

El objetivo de la presente Resolución GMC es:

- Clasificar de acuerdo a un análisis de riesgo las deficiencias detectadas durante una inspección;
- Proporcionar transparencia en el modo de clasificar las deficiencias para asegurar uniformidad de criterio entre los inspectores de Salud Pública al momento de evaluar la actividad en la industria inspeccionada e
- Informar a la industria de los principios usados para clasificar las deficiencias relacionadas con el análisis de riesgo que será aplicado, dependiendo de los tipos de productos fabricados o procesados.

Las deficiencias están clasificadas como críticas, mayores y otras.

DEFINICIONES

Deficiencias críticas: actividades o procesos que pueden resultar en un riesgo inmediato o latente en la salud del consumidor. Aplica a toda deficiencia que pueda afectar en forma directa la calidad del producto. Incluye actividades que involucran fraude, falsificación de productos o datos.

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

Deficiencias mayores: actividades o procesos que, sin clasificarse como críticos, 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.

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

Ciertas deficiencias mayores pueden ser clasificadas como críticas, lo que se indica con (↑)

Otras deficiencias: aquellas no críticas ni mayores pero que se apartan de BPF.

Todas las otras deficiencias pueden incrementarse a deficiencia mayor si involucran la calidad del producto.

GLOSARIO

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CAPA	Acciones correctivas y acciones preventivas
POE	Procedimiento operativo estándar
RAP	Revisión anual de producto

RIESGOS RELACIONADOS CON PRODUCTOS

Algunos sitios de fabricación poseen procesos y productos que involucran mayor riesgo que otros. Se considera la siguiente clasificación de productos:

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

Producto de Alto riesgo: cualquier producto que puede ocasionar un riesgo en la salud aun en bajos niveles. Productos que son altamente susceptibles a la contaminación (microbiológica o química) durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Se entenderá como: **Producto de alto riesgo** aquel que cumple cualquiera de los siguientes criterios:

1. Estrecha ventana terapéutica
2. Alta toxicidad
3. Productos estériles con llenado aséptico
4. Productos biológicos /biotecnológicos
5. Procesos de manufactura complejos: aquellos que pequeñas desviaciones en los parámetros de control pueden resultar en un producto no uniforme o fuera de especificación. Por ejemplo: mezcla o granulación de formas farmacéuticas sólidas con concentración muy baja de activo.

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

Productos de Bajo Riesgo - Productos que pueden tener una baja probabilidad de contaminación durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Por ejemplo: 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 el número de ocurrencia. Generalmente, cuando el producto es de bajo riesgo, no será asignada una deficiencia crítica excepto por situaciones extremas como fraude, falsificación, contaminación cruzada o condiciones no sanitarias de manufactura.

Una deficiencia mayor u otra deficiencia puede ser elevada a crítica o mayor respectivamente si:

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

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

- la empresa asegura en forma consistente y efectiva que se toman las medidas para reducir el riesgo 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 fueron identificadas en una inspección previa, la empresa oportunamente presentó el Plan de CAPAs y las acciones correctivas no han resuelto la deficiencia o no se implementaron en tiempo y forma.

Se considerará incrementar el riesgo de la deficiencia cuando:

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

DEFICIENCIAS

Se hace la observación que no están citadas, en forma completa y exhaustiva, todas las deficiencias posibles. Las siguientes constituyen ejemplos de las más comúnmente encontradas y las que no se encuentran listadas deberán ser clasificadas en función del riesgo asociado al producto y al paciente utilizando el árbol de decisión que se encuentra en el Anexo de esta guía.

RIESGO ASOCIADO AL SISTEMA DE CALIDAD FARMACEÚTICO

Críticas

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.

Ausencia del Director Técnico/del Co Director Técnico o de un profesional responsable según organigrama, estando la planta en actividad.

Otras

Ausencia de planos de distribución de áreas aprobados por la Autoridad Sanitaria.

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

Ausencia de responsable designado (perteneciente a la empresa o contratado) de higiene y seguridad industrial o trámite de habilitación/permiso por autoridad competente en la materia.

RIESGOS ASOCIADOS A GARANTIA/ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Críticas

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

Mayores

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

Listado de POEs incompleto de modo que todos los procesos de fabricación no se encuentran definidos (↑)

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

Desvíos no investigados ni documentados de conformidad con procedimientos escritos.
Falta de programa de autoinspecciones o falta de cumplimiento. /El programa no abarca a todos los sectores BPF relevantes. / Registro incompleto o no mantenido.

Falta re-validación de cualquier proceso que ha sufrido un cambio crítico que pueda influir en la reproducibilidad del mismo y/o en la calidad del producto final (↑).

Revalidación no incluida en el plan de validaciones.

Ausencia/Inadecuado sistema de control de cambios.

No existe un sistema para el manejo de quejas y reclamos/Falta de o incompletos registros de reclamos relacionados con la calidad del producto

Reproceso/ retrabajo realizados sin estar sustentado por un análisis de riesgo/ Falta POE de reproceso/retrabajo.

Falta Programa de Calificación de proveedores/ Calificación incompleta

Documentación de los proveedores no enviada en tiempo y forma/ Falta de disponibilidad de documentos asociados a los servicios prestados.

Falta implementar revisiones periódicas del Sistema de Calidad Farmacéutico incluyendo registros de controles en procesos, parámetros críticos de procesos, resultados de análisis de productos (↑)

Falta implementación de CAPA cuando se detectan tendencias negativas

Falta Plan Maestro de calificación /validación. / Falta cumplimiento del programa (↑)

Falta Programa de calibración de instrumentos y equipos /Programa incompleto. / Falta cumplimiento del programa (↑)

Correcciones en los registros, realizadas sin fecha y firma (↑)

Otras

Falta de revisión anual de producto (RAP) (↑)

Datos Incompletos / estudios de tendencias inexactos en la RAP.

Falta POE para el manejo de productos devueltos.

Documentación incompleta de revisiones periódicas del Sistema de Calidad Farmacéutico

Tiempo de retención de evidencias y registros insuficiente.

Incompleta implementación de CAPAs en tiempo y forma.

Productos aprobados para la venta sin la adecuada verificación de la documentación de manufactura y acondicionamiento.

RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD

Críticas

Falta de persona con formación profesional, entrenamiento y experiencia atinente al cargo de Control de Calidad.

Evidencia de decisiones de Control de Calidad revocadas por el departamento de Producción o Garantía/Aseguramiento de Calidad

Falta de independencia entre Control de Calidad y Producción.

Evidencia de adulteración de datos y/o resultados analíticos.

Falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos terminados para la venta.

Falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque.

Falta de sustancias/materiales de referencia que garanticen la calidad de los resultados obtenidos.

Mayores

Áreas, personal y equipos de control insuficientes.

Falta de autorización para ingresar a áreas productivas (↑)

Falta de POEs aprobados y en vigencia para muestreo, inspección y control de materiales.

Falta Programa de validación de métodos analíticos y microbiológicos/ Incumplimiento del programa (↑)

Falta programa y/o procedimiento de reanálisis de materiales de partida incluyendo semiterminados y graneles de corresponder (↑)

Falta programa de preparación y sistema de mantenimiento para estándares, para soluciones y/o medios de cultivo y cepas patrones/ Faltan registros del cumplimiento de estos programas (↑)

Uso de estándares, soluciones y/o medios de cultivo y cepas patrones vencidos (↑)

Estándares secundarios no bien establecidos por lo que no se garantiza la calidad de los resultados obtenidos (↑)

Para 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 (↑)

Resultados fuera de especificaciones (OOS), resultados fuera de tendencia (OOT) y desvíos no completamente investigados y documentados de conformidad con el procedimiento operativo estándar (↑)

Material de partida/material de empaque usado en producción sin previa autorización de Control de Calidad (↑)

Reproceso/ re-trabajo realizado sin autorización de Control de Calidad (↑)

Quejas/reclamos sin participación de Control de Calidad, de corresponder.

Ingreso de productos de devoluciones al stock sin aprobación de Control de Calidad.

Evidencia no adecuada para demostrar que las condiciones de almacenamiento de las muestras y su transporte son apropiadas.

Falta programa de calificación o calibración o mantenimiento de equipos/ Falta de un programa de preparación y sistema de mantenimiento para estándares y soluciones/Faltan registros del cumplimiento de estos programas (↑)

Para laboratorios de control, propios y contratados: los sistemas o programas y controles realizados en el laboratorio para calificación, calibración y mantenimiento de equipos, estándares, soluciones y registros no aseguran que los resultados y conclusiones generados son confiables y precisos (↑)

Ensayo de esterilidad no realizado en un área clasificada como Grado A con un entorno

Grado B o en un aislador clasificado Grado A en un ambiente apropiado

Ausencia de unidad manejadora de aire independiente para el sector de controles microbiológicos.

Otras

Falta de contrato entre la empresa y el laboratorio tercero de Control de Calidad. Investigaciones de no conformidades no realizadas en tiempo y forma.

RIESGO ASOCIADO A PERSONAL

Críticas

Persona a cargo de Control de Calidad o de Garantía de Calidad, o de liberar productos o de producción, en todos los casos para fabricación de productos de alto riesgo que no poseen título universitario relacionado al trabajo que lidera y que no posee suficiente experiencia en el área bajo su responsabilidad.

Mayores

Falta de organigrama u organigrama que compromete la aprobación o liberación de productos.

Los puestos claves no están ocupados por personal de tiempo completo. No existe delegación explícita de la función en personal con calificación comprobable en caso de ser necesario.

El personal clave no posee formación profesional, entrenamiento y experiencia relacionado al trabajo que lidera.

Personal cuyas actividades puedan afectar la calidad del producto no posee formación, entrenamiento o experiencia adecuada.

Falta programa y/o registro de capacitación del personal en BPF.

Insuficiente cantidad de personal/ insuficiente entrenamiento del personal de Garantía de Calidad, Control de Calidad o Producción resultando en una alta probabilidad de desvíos en BPF.

Falta de programas de higiene y salud del personal/ requerimientos de salud no implementados o no cumplidos.

Otras

No posee organigrama actualizado/revisado

Falta o incompleta/ inadecuada descripción de responsabilidades de los puestos claves (↑)

Registros de entrenamiento incompletos.

Programa de entrenamiento insuficiente- incompleto – no cumplido.

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

RIESGO ASOCIADO A LOCALES/AREAS

Críticas

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

Mal funcionamiento del sistema de ventilación con posible contaminación cruzada para productos de medio y alto riesgo.

Segregación inadecuada de áreas de fabricación o de control de productos de medio y alto riesgo de otros sectores del establecimiento.

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

Ausencia de áreas y /o equipamiento destinados a Control de Calidad en el establecimiento titular de una autorización de fabricación.

Mayores

Clasificación de áreas no acorde a los requerimientos de limpieza de acuerdo a las actividades de producción (↑)

Mal funcionamiento del sistema de ventilación lo que puede originar una posible contaminación cruzada (↑)

Falta o incompleto mantenimiento o verificación periódica de cambios de filtros, monitoreos de presión diferencial entre áreas (↑)

Falta de medidas para asegurar el sentido de flujo de aire/ Medidas incorrectas para asegurar el sentido de flujo.

Servicios tales como vapor, aire comprimido, nitrógeno, extracción localizada, etc. no calificado (↑)

Sistema de tratamiento de aire no calificado (↑)

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

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

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

Instalación inadecuada de equipos, ductos, accesorios o cañerías que dificultan o impiden la limpieza.

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

Superficies porosas de las áreas de fabricación con evidencia de contaminación (mohos, polvos de producciones anteriores, etc.) (↑)

Espacio insuficiente en el área que puede conducir a una confusión o mezcla (↑)

Cuarentena física o informática, accesible a personal no autorizado o no respetada (↑)

Área no separada/ insuficientes precauciones para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada durante el muestreo de materiales de partida/ de acondicionamiento primario/ de productos intermedios y graneles (↑)

Ausencia de vestuarios generales de planta separados de las áreas de producción y control y/o falta de provisión de la vestimenta de trabajo (↑)

Falta de área físicamente separada para central de pesadas/ Insuficiente precauciones para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada durante el fraccionamiento de materiales de partida (↑)

Falta de adecuación de la temperatura, humedad, iluminación especial en central de pesadas si lo requieren las drogas manipuladas (↑)

Actividades no productivas realizadas en áreas productivas (↑)

Evidencia de Falta de condiciones adecuadas de almacenamiento y/o embalaje de productos terminados (por ejemplo, cadena de frío) (↑)

Otras

Puertas del área de fabricación o de acondicionamiento que comunican directamente con áreas externas, usadas por el personal.

Desagües no sanitarios o sin la correspondiente trampa/ sifón.
Salidas de líquidos o gases no identificadas.

Daños en las superficies no directamente adyacentes o sobre los productos expuestos.

Sectores inadecuados de cambios de ropa, descanso y lavado.

Falta de orden y/o higiene en baños y vestuarios.

Falta de programa de mantenimiento preventivo para áreas/Falta de registros (↑)

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

RIESGO ASOCIADO A EQUIPAMIENTO

Críticas

Equipamiento utilizado para actividades de fabricación de productos de alto riesgo no calificados / Evidencia de malfuncionamiento o falta de monitoreo apropiado/ Falta de instrumentos calibrados para el monitoreo de puntos críticos de control.

Presencia de más de un producto en equipos como estufas, autoclaves, liofilizadores (posibilidad de contaminación cruzada o mezcla).

Mayores

Equipos que no operan dentro de sus especificaciones (↑)

Equipos usados durante pasos críticos de fabricación, acondicionamiento o etiquetado/codificado y control de calidad, incluyendo sistemas informatizados no calificados (↑)

Equipos y accesorios para la fabricación de líquidos o semisólidos que no poseen diseño /material sanitario (↑)

Equipos o partes de equipos almacenados en estado limpio no protegidos para evitar la contaminación (↑)

Equipamiento con superficies inadecuadas tales como: porosas, absorbentes, reactivas, de difícil limpieza o con desprendimiento de partículas (↑)

Evidencia de contaminación de productos por materiales extraños como grasas, aceites, óxido o partículas provenientes del equipamiento (↑)

Falta de tapas para tanques, tolvas o equipos similares de fabricación.

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

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

Falta de registros de calibración/ Incumplimiento del programa de calibración de los equipos (automáticos, mecánicos, electrónicos o de medida) (↑)

Falta de programa de mantenimiento preventivo para equipos críticos/ Falta de registros (↑)

Falta de bitácoras (logbooks) de equipos que permitan trazar la historia de los procesos de manufactura.

Otras

Distancia insuficiente entre los equipos y paredes para permitir una limpieza eficiente. Instalación de los equipos fijos incorrectamente asegurados en los puntos de contacto.

Uso de equipos o instrumentos no críticos que requieren reparación. (↑)

Equipos defectuosos o fuera de uso no retirados del sector o no apropiadamente rotulados. Equipos menores no calificados empleados en la fabricación de productos de bajo riesgo (↑)

RIESGO ASOCIADO A SANITIZACIÓN/ DESINFECCIÓN

Críticas

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

Evidencia de presencia de plagas en áreas con producto expuesto.

Mayores

Ausencia de Programa de sanitización y/o falta registros en áreas que se observan limpias.

Falta de POE para monitoreo microbiológico/monitoreo de partículas no viables, temperatura y humedad relativa/ Falta especificación de límites de alerta y acción para áreas de productos no estériles susceptibles a la contaminación.

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

Instalaciones y servicios con evidente falta de limpieza, ubicadas directamente encima de productos expuestos o de los equipos de manufactura (↑)

Otras

Procedimiento de sanitización incompleto/Registros de sanitización incompletos de acuerdo al programa.

Incompleta implementación del programa de sanitización

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 en el establecimiento sin previa autorización de la Autoridad Sanitaria.

Uso de materia prima después de la fecha de vencimiento.

Mayores

Falta de certificado de análisis del proveedor/elaborador.

Control de calidad ausente o incompleto de materias primas/Especificaciones incompletas

(↑) Especificaciones no aprobadas por Control de Calidad (↑)

Métodos de control de materias primas activas no validados (↑)

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

(↑)

Uso de materia prima luego de la fecha de re análisis sin realizar el 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 con ensayos de identificación realizados, usadas en producción, sin la aprobación correspondiente de Control de Calidad (↑)

Otras

Incompleta validación de métodos de análisis para materiales de partida no activos (↑)

Falta de ensayos de identificación, realizados por el titular del producto, sobre remanentes de materia prima luego de su uso por terceros (↑)

RIESGO ASOCIADO A PRODUCCIÓN

Críticas

Falta de documento maestro de producción.

Fórmula maestra que demuestra significativas desviaciones o cálculos erróneos.

Ausencia de registros de fabricación de lotes (batch records).

Evidencia de adulteración o falsificación de registro de elaboración o de acondicionamiento.

Realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin.

Falta de número de lote y fecha de vencimiento en los envases primarios de los

productos terminados.

Uso de vestimenta no exclusiva para la elaboración de productos segregados.

Falta de limpieza de áreas entre el procesamiento de distintos productos.

Falta de identificación de materiales en proceso/ de áreas productivas resultando en una alta probabilidad de mezcla/confusión.

Inadecuado rotulado/ almacenamiento de materiales rechazados y de productos que podrían generar una mezcla/ confusión.

Materiales recibidos (graneles, productos en proceso, materia prima y material de empaque) no mantenidos en cuarentena hasta su liberación por Control de Calidad.

Mayores

Documento maestro de producción incompleto.

Fórmula maestra que no coincide con la de autorización de comercialización de producto (↑)

Registro de fabricación que demuestran significativas desviaciones o cálculos erróneos (↑)

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 (↑)

Orden de fabricación preparada/verificada por personal no cualificado.

Falta validación de procesos críticos de fabricación/ Validación incompleta/ Falta la evaluación final y la aprobación en el reporte (↑)

Cambios en los procesos sin la adecuada validación (↑)

Cambios mayores no aprobados /o no documentados en comparación con los documentos maestros de producción (↑)

Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada (↑).

Falta de limpieza entre el procesamiento de distintos lotes o de diferente concentración del mismo producto elaborados en días sucesivos / Lapso de tiempo no avalado por una validación de limpieza.

No poseen medidas o son insuficientes para garantizar la limpieza de los envases primarios antes del llenado.

Falta implementar medidas para garantizar la trazabilidad de cada lote, en caso de fabricarse diferentes lotes del mismo producto en una misma área.

Reproceso / Retrabajo sin autorización de una persona calificada.

Desvíos de las instrucciones de producción no documentados y no aprobados por Control de Calidad/Garantía de Calidad (↑)

Discrepancias en el rendimiento o conciliación no investigadas.

Liberación de líneas productivas no documentadas y no incluidas en POE (↑)

Falta de controles para instrumentos de medición o falta de registros (↑)

Uso de materiales (materia prima, material de empaque, graneles, productos en proceso) en producción sin la autorización previa de Control de Calidad (↑)

Inadecuado o inexacto rotulado de graneles, productos en proceso, materia prima y material de empaque.

Dispensado/fraccionado de materias primas no realizado por persona calificada acorde a POE.

Cambios en el tamaño de lote no aprobado/ no verificado por personal calificado.

Inexacta o incompleta información en los registros de producción/ acondicionamiento.

Inadecuada transferencia de graneles/ semielaborados entre etapas de producción de forma de evitar la contaminación.

Existencia de recipientes abiertos, fuera de las áreas de producción, conteniendo producto semielaborado (↑)

Falta de POE para operaciones de acondicionamiento.

Falta del mantenimiento homogéneo de las suspensiones y/o emulsiones durante todo el proceso de fraccionamiento (↑)

Falta de monitoreo microbiológico y de partículas no viables/ temperatura/ humedad relativa en áreas donde se elaboran productos no estériles cuando el producto lo requiere.

Control inadecuado de material impreso codificado o no (incluyendo almacenamiento, dispensación, impresión y eliminación).

Existencia de envases sobrantes codificados con número de lote y/o fecha de vencimiento no aislados ni identificados.

Actividades de fabricación realizadas sin la correspondiente autorización nacional (inclusive ampliación de actividades o áreas) (↑)

Falta de contratos entre las partes intervinientes en la fabricación de un lote (por ejemplo,

titular de la autorización de comercialización y elaborador o acondicionador o distribuidor).

Ausencia de documentación que certifique la autorización de fabricación (habilitación) otorgada por la Autoridad Sanitaria competente de los fabricantes terceristas contratados.

Combinación de lotes que se realiza sin autorización de Garantía de Calidad, aunque se encuentre documentada y/o falta POE correspondiente.

Ausencia o incompletos registros de distribución primaria de productos terminados. /Registros de distribución no mantenidos o no disponibles (↑)

Falta de POE de retiro de productos incluyendo registro de distribución que no permiten realizar un adecuado retiro del mercado.

Inadecuada cuarentena y destrucción de unidades afectadas a: retiro del mercado o rechazadas o devolución por defecto de calidad, que permiten su retorno a stock o venta.

Otras

POEs incompletos para manejo de materiales y productos.

Acceso a áreas productivas no restringido a personal autorizado únicamente.

Incompleta verificación de materiales de partida recibidos.

Falta dentro del depósito, de sectores con separación física real, seguridad y acceso restringido para sustancias psicotrópicas y estupefacientes.

Inadecuado manejo de material de empaque vencido u obsoleto.

POEs incompletos para operaciones de acondicionamiento.

POE de retiro del mercado incompleto, o no actualizado a la normativa vigente/ POE de retiro del mercado que no contempla la obligación de comunicación inmediata a la Autoridad Sanitaria competente.

No se detallan en los contratos las responsabilidades de cada una de las partes intervinientes en la fabricación de un lote (por ejemplo, titular de la autorización de comercialización y elaborador o acondicionador o distribuidor).

Desvíos en operaciones de acondicionamiento no investigados por personal calificado (↑).

RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD - MATERIAL DE EMPAQUE

Mayores

Programa de control reducido puesto en práctica sin certificación de proveedores/fabricantes.

Falta / insuficiente control de material de empaque (↑)

Muestreo no representativo de material de acondicionamiento primario.

Especificaciones incompletas.

Especificaciones no aprobadas por Control de Calidad.

Falta de ensayos de identificación de material de empaque /etiquetas.

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

Otras

Procedimientos incompletos o inadecuados para transporte y almacenamiento.

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

Falta de rotulación del material de empaque/etiquetas luego de la recepción.

RIESGO ASOCIADO A CONTROL DE CALIDAD - PRODUCTO TERMINADO

Críticas

No hay evidencia disponible del certificado de análisis del establecimiento elaborador/ Falta Control de Calidad completo de productos importados antes de liberarlo al mercado para distribución (según legislación local vigente).

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 se ajustan a las especificaciones establecidas (↑)

Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas vencidas (↑)

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

Productos no conformes disponibles para la venta (↑)

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

Especificaciones incompletas o no coincidentes con lo codificado en Farmacopeas Internacionales vigentes y/o lo aprobado en el registro sanitario. (↑)

Especificaciones no aprobadas por Control de Calidad.

Falta de control de calidad individual de sub-lotes de producción, cuando corresponda (↑)

Métodos de control no validados o validación incompleta (↑)

Falta de POE con descripción de las condiciones de almacenamiento y transporte.

Otras

Incompleta transferencia de métodos analíticos validados.

Reportes de validación de métodos que no especifican el método analítico de referencia, usado para la validación.

RIESGO ASOCIADO A MUESTRAS

Mayores

Falta de muestras de retención de productos terminados.

Otras

No disponibilidad de muestras de retención de materiales de partida. Cantidad insuficiente de muestras retención de productos terminados. Cantidad insuficiente de muestras de retención de ingredientes farmacéuticos activos (IFAs).

Condiciones de almacenamiento inadecuadas.

RIESGO ASOCIADO A ESTABILIDAD

Críticas

Fecha de vencimiento en los productos comercializados diferente a la establecida en la autorización de comercialización.

No existen datos disponibles del estudio de estabilidad que avalen la vida útil del producto.

Evidencia de falsificación o adulteración de datos de estabilidad /falsificación de certificado de análisis.

Mayores

No se toman acciones cuando se obtienen datos, en el estudio de estabilidad en curso, que demuestran que no cumplen las especificaciones de calidad antes del vencimiento. (↑)

Falta /inadecuado programa de estabilidad en curso.

Falta de estudios de estabilidad frente a cambios en el proceso de manufactura (formulación/material de empaque primario/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 (↑)

Falta la inclusión de lotes - peores casos productivos (por ejemplo, reprocesos/retrabajos, desvíos) en el programa de estabilidad.

Inapropiadas condiciones de almacenamiento de muestras para estudios de estabilidad.

Otras

Realización de controles de estabilidad a tiempos diferentes a los programados.

La revisión de los datos de estabilidad no se realiza en tiempo y forma oportuna.

RIESGO ASOCIADO AL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

Críticas

Inexistencia de un sistema de obtención de agua calidad farmacéutica adecuado a los productos que se fabrican en la empresa.

Ausencia de validación de los sistemas de obtención, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico.

Mayores

Para el caso de productos estériles, los sistemas de obtención de agua para uso farmacéutico no son mantenidos u operado para garantizar la provisión de agua de calidad adecuada. (↑)

Los materiales utilizados en el almacenamiento y distribución no son de características sanitarias (↑)

Faltan registros de calibración de los instrumentos críticos del sistema agua para uso farmacéutico.

No se utiliza agua purificada, para alimentar el sistema de obtención de agua para inyectables y al generador de vapor puro.

Uso de agua en la formulación sin cumplir los parámetros de calidad requeridos en la fórmula maestra del producto

Ausencia de realización o insuficientes ensayos microbiológicos y fisicoquímicos de agua para uso farmacéutico/ Insuficiente volumen de agua muestreada (↑)

El agua para inyectables no se distribuye hasta los puntos de uso mediante recirculación constante y de manera que se asegure la inhibición del crecimiento de microorganismos. (↑)

Revalidación inadecuada de los sistemas de agua para uso farmacéutico debido a cambios/mantenimientos, tendencias fuera de especificación, que pueden afectar la calidad de la misma

Utilización de agua para uso farmacéutico reiteradamente fuera de especificaciones (↑)

El enjuague final de los equipos y accesorios utilizados en la fabricación de productos parenterales no se realiza con agua para inyectables.

Otras

No se realizan controles sobre el agua potable.

Los puntos de muestreo y/o uso no están debidamente identificados.

Cañerías de agua no correctamente identificadas.

No poseen plan y evidencia de limpieza y sanitización del sistema de almacenamiento y distribución de agua potable.

Faltan diagramas o planos actualizados del sistema de obtención, almacenamiento y distribución incluyendo 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

Incompleta o falta de validación de procesos críticos de esterilización.

Falta de realización de la prueba de simulación de proceso de llenado aséptico para demostrar la validez de las operaciones de llenado aséptico.

Operaciones de llenado aséptico realizadas luego de obtener resultados de la prueba de simulación de proceso de llenado aséptico no satisfactorios.

Falta de monitoreo ambiental de partículas viables y no viables durante el proceso de llenado aséptico. / Condiciones ambientales de llenado aséptico inadecuadas.

Liberación de lotes con resultados de no cumplimiento de esterilidad basada en un segundo control sin una investigación exhaustiva.

Falta de realización del test de integridad /fuga para el 100% de las ampollas de un lote.

Falta de esterilización o despirogenado de los envases primarios para productos sin esterilización final.

El agua utilizada en el último enjuague final de envases primarios no se realiza con agua para inyectables.

Mayores

Clasificación de áreas no acordes a las buenas prácticas para las operaciones de procesamiento y llenado (↑)

Áreas de manufactura asépticas con presión negativas vs. áreas lindantes (C-D) (↑)

Áreas limpias (C-D) con presión negativa vs. áreas no calificadas.

Insuficiente cantidad de muestras tomadas para el control ambiental/Método de muestreo no adecuado (↑)

Incompleto o falta de monitoreo de partículas no viables y/o viables en áreas donde se elaboran productos estériles (↑)

Programa de simulación del proceso de llenado aséptico no adecuado (por ejemplo: no simula operaciones reales, número insuficiente de unidades para realizar la prueba, frecuencia de realización inadecuada, etc.)

Interpretación errónea de los resultados de la prueba de simulación del proceso de llenado aséptico.

Liberación de lotes elaborados en la misma línea antes de obtener una resolución favorable de la prueba de simulación de proceso de llenado aséptico cuando no se trate de la validación inicial.

Diseño de áreas y equipos que no permite reducir la contaminación/generación de partículas/ Mantenimiento inadecuado para reducir la contaminación/generación de partículas (↑)

Inadecuado entrenamiento del personal.

Personal involucrado en el proceso de llenado aséptico sin haber participado de una prueba de simulación de proceso de llenado aséptico con resultado satisfactorio.

Prácticas de vestimenta inadecuadas para áreas asépticas y/o limpias.

Programas de sanitización/ desinfección no adecuados de áreas limpias/ Detección de desvíos microbiológicos sostenidos.

Prácticas inadecuadas o precauciones insuficientes para minimizar la contaminación o

prevenir mezclas/ confusiones.

Lapsos de tiempos entre limpieza, esterilización y uso de componentes, contenedores, equipos no validados.

Lapso de tiempo no validados entre inicio de manufactura y esterilización o filtración.

Falta de estudio de carga biológica (bioburden) antes de la esterilización.

Falta demostrar la aptitud de medios de cultivos para el desarrollo de un amplio espectro de microorganismos.

Cantidad insuficiente de muestras para realizar el test de esterilidad/ Muestras no representativas del total de lote elaborado.

Cada carga del esterilizador no se considera con un lote separado para la realización del ensayo de esterilidad.

Falta determinación de endotoxinas en el agua para inyectables utilizada para el enjuague final de contenedores y componentes para la elaboración de productos parenterales cuando los mismos no son despirogenados.

Ambiente inapropiado o controles ambientales inadecuados para el área de precintado luego de un llenado aséptico.

Inspección inadecuada de partículas y defectos o no realizada sobre el 100% de las unidades (↑)

Ausencia de filtros esterilizantes en los puntos de uso de gases usados para purgar soluciones o para proteger el producto (↑)

Falta o inadecuado test de integridad de filtros esterilizantes y de venteo (↑)

Existencia de lavaderos y/o sumideros en áreas de grado A/B para la manufactura de productos asépticos.

Equipamiento o instalaciones no diseñados o mantenidos de forma de minimizar la contaminación o la generación de partículas (↑)

El agua utilizada en las autoclaves para el enfriamiento mediante lluvia de las Soluciones Parenterales de Gran Volumen no es de calidad adecuada.

La cantidad de personal autorizado en las áreas en operación supera lo especificado según la calificación realizada.

No se garantiza que el gas que entra en contacto con el producto sea de la calidad adecuada.

Otras

El vapor utilizado en la esterilización no se monitorea de forma de garantizar la calidad (↑).

Control inadecuado del máximo número de personas presentes en áreas asépticas o limpias.

ÁRBOL DE DECISIÓN PARA LA APLICACIÓN DE DIRECTRICES Y ANÁLISIS DE RIESGO PARA LA CLASIFICACIÓN DE DEFICIENCIAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

Figura 1 – Proceso de Clasificación

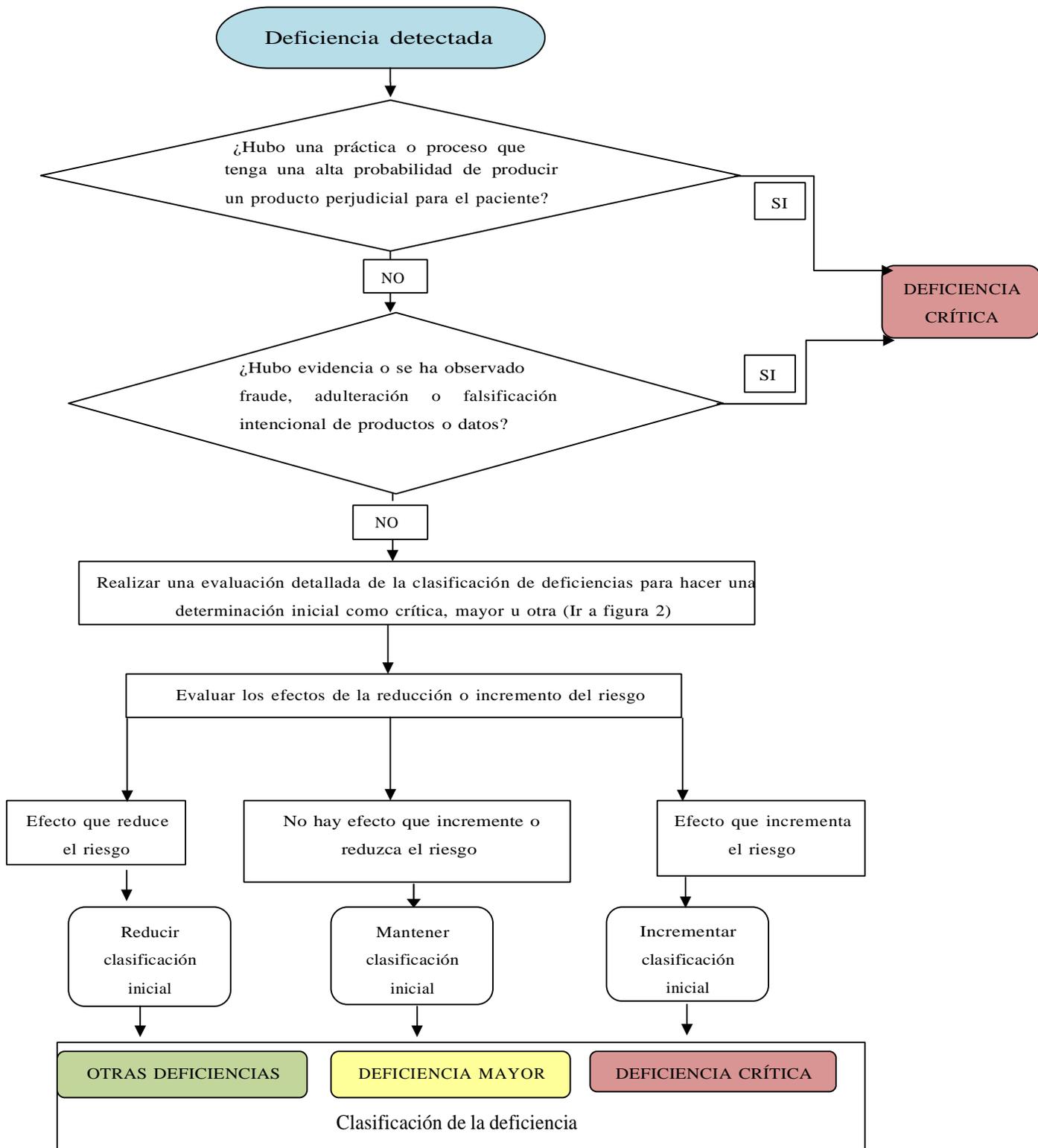


Figura 2 – Proceso de Clasificación - Evaluación Detallada Paso 1

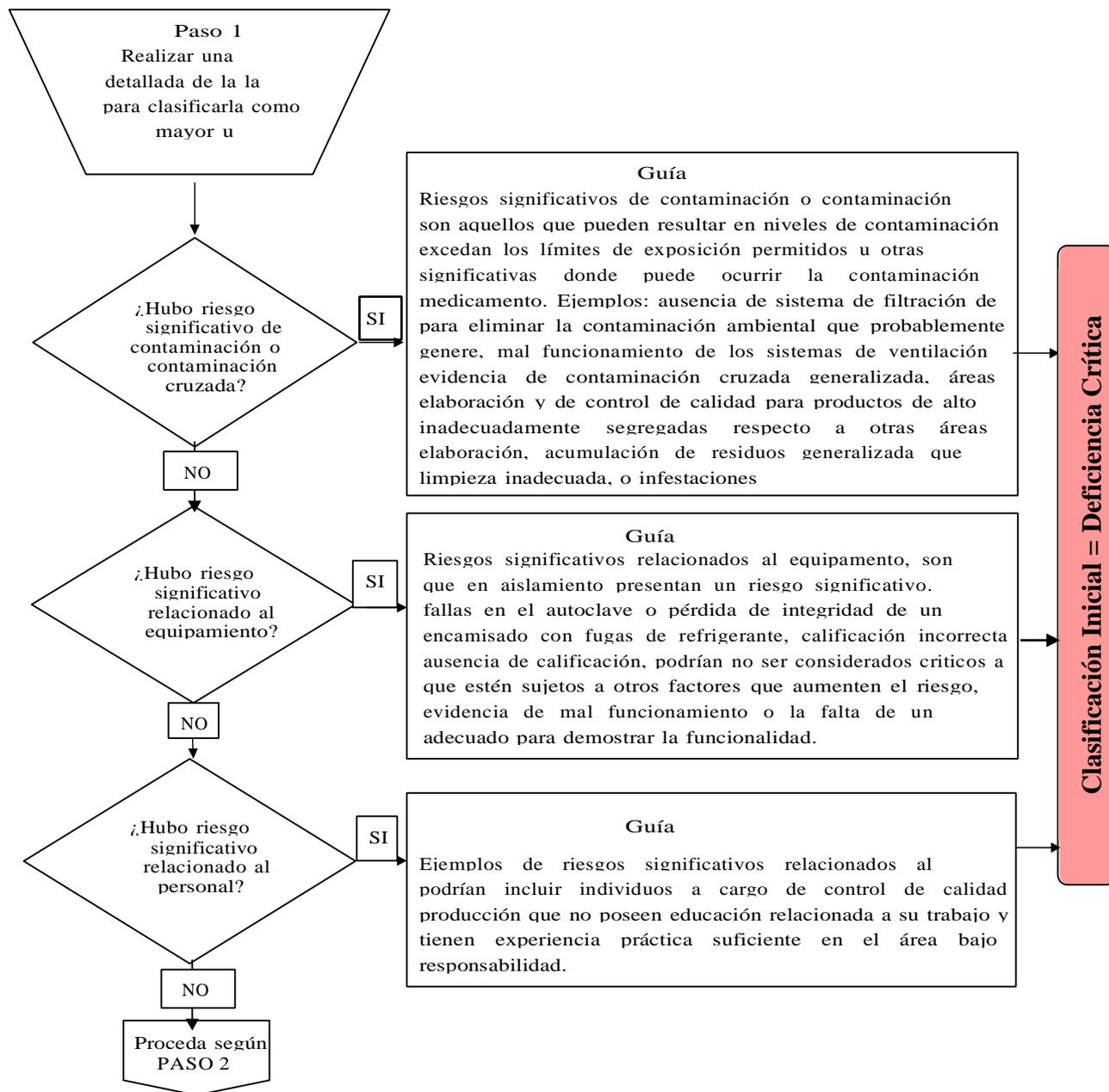


Figura 3 – Proceso de Clasificación - Evaluación Detallada Paso 2

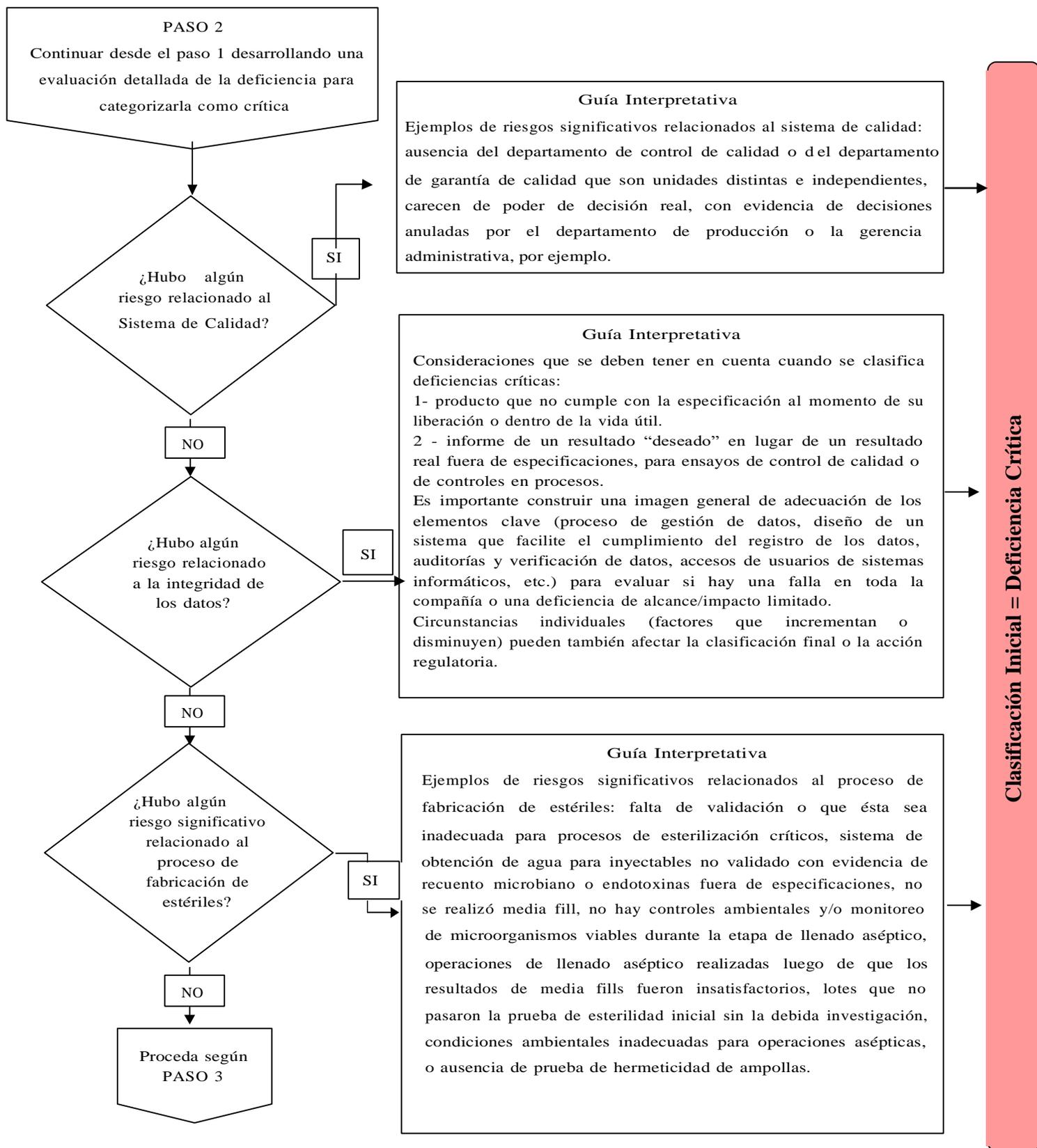


Figura 4 – Proceso de Clasificación – **Evaluación Detallada Paso 3**

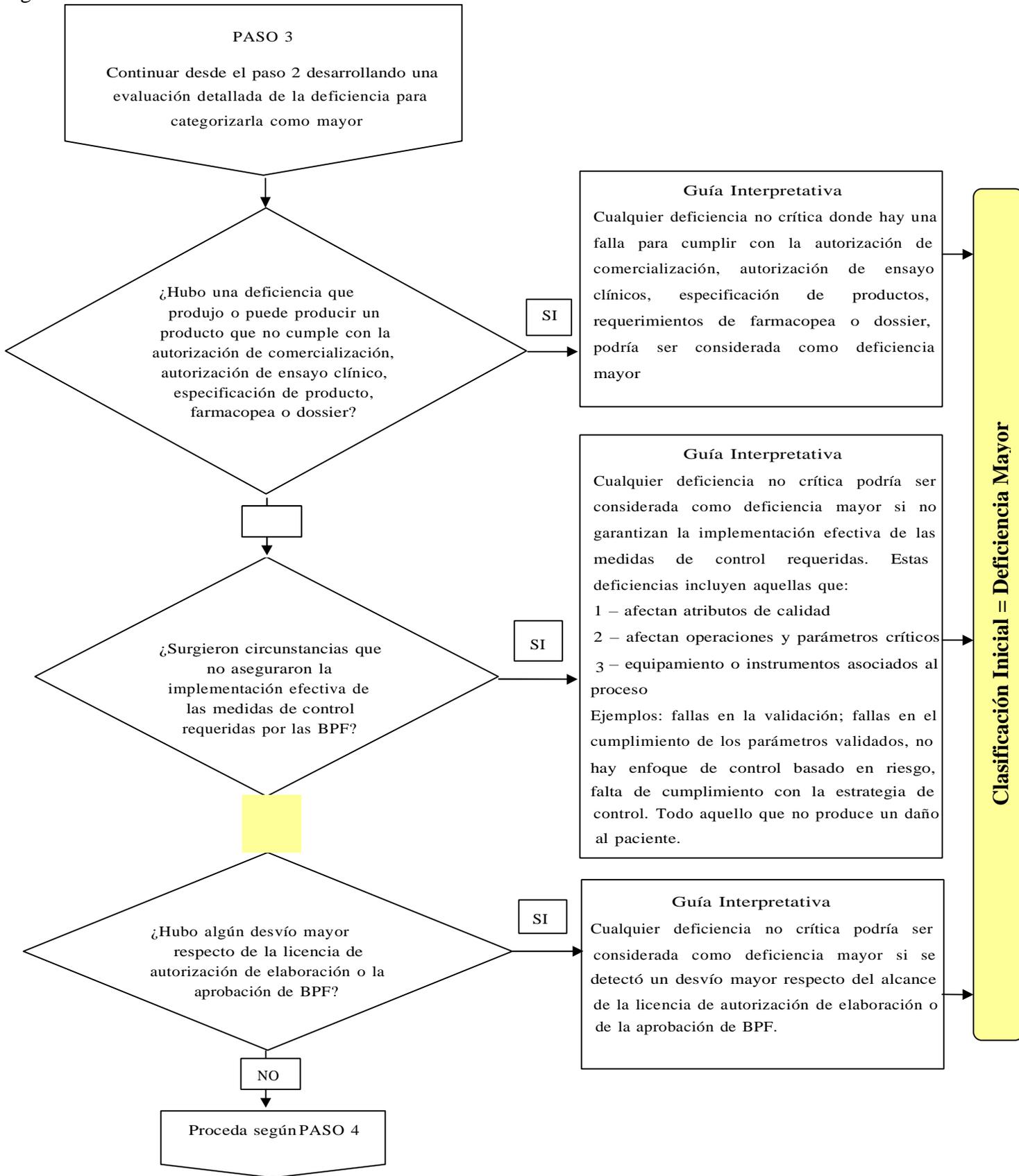
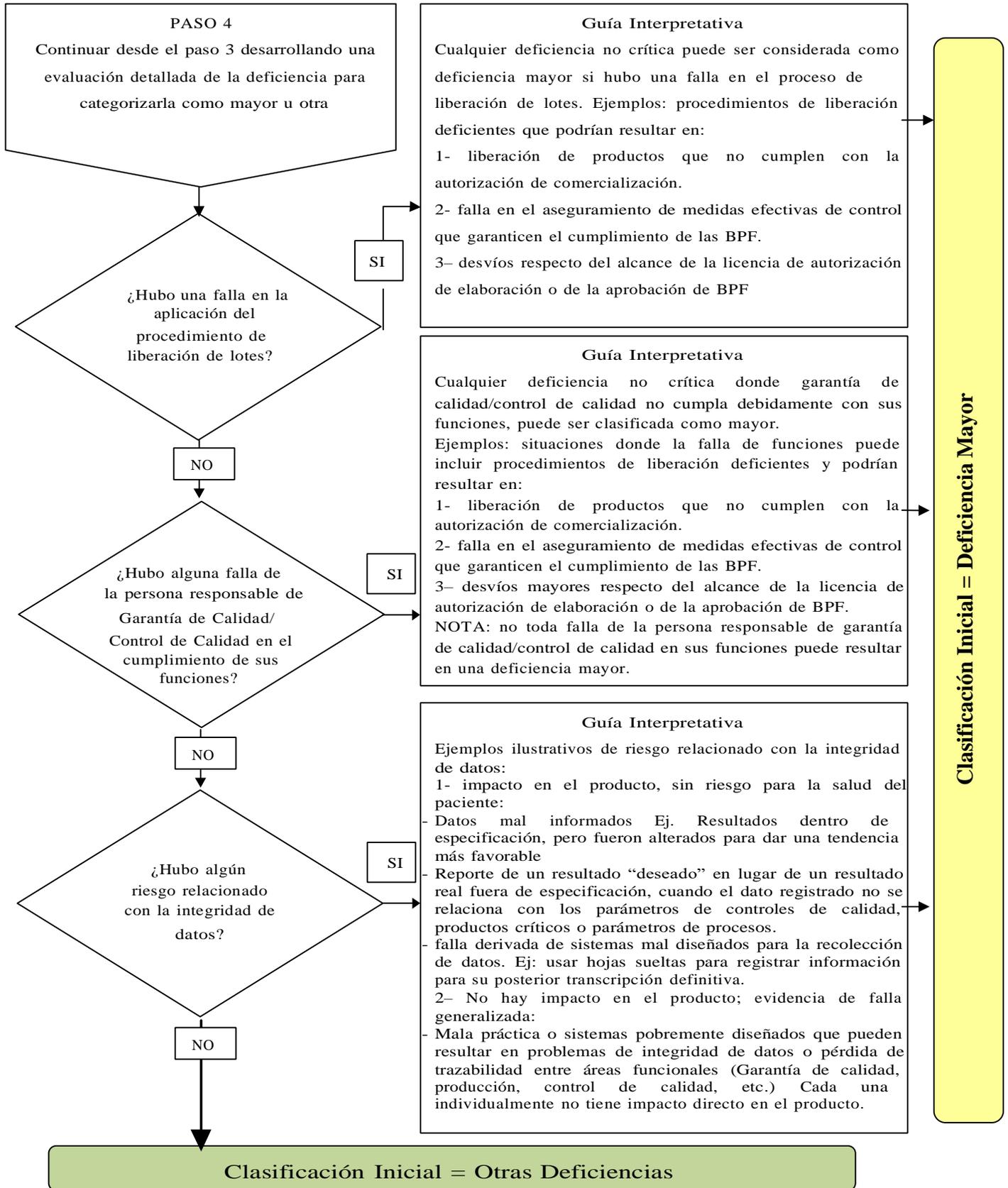


Figura 5 – Proceso de Clasificación – **Evaluación Detallada Paso 4**



Referencias:

- Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations GUI-0023. Health Canada. February 28, 2018.
- PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES, PI 040-1, 3 Appendices, 1 January 2019