



NACIONAL



DISPOSICIÓN 5569/2013

**ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA (A.N.M.A.T.)**

Apruébase la “Guía para Inspectores sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”.

Del: 03/09/2013; Boletín Oficial 09/09/2013.

VISTO las Leyes Nros. [16.463](#), [17.818](#) y [19.303](#); los Decretos Nros. [9.763/64](#), [150/92](#) (T.O. 1993) y [1490/92](#); las Resoluciones Conjuntas Nros. 748/92 (ex M.S. y A.S.) y [988/92](#) (ex M.E. y O.S.P.); la Resolución del Grupo Mercado Común (GMC) N° 88/93 incorporada al Ordenamiento Jurídico Nacional mediante Disposición A.N.M.A.T. N° [5219/97](#); las Disposiciones (ANMAT) Nros. [2819/04](#) y [2372/08](#); el informe de la PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) PE 009-10 (Parte II) y de la ICH (International Conference on Harmonisation): “Guía referida a las Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”; y el expediente N° 1-47-1110-932-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que el artículo 1° de la [Ley N° 16.463](#) establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° del mencionado cuerpo legal establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que asimismo el artículo 3° de la citada ley prescribe que los productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el [Decreto N° 150/92](#) (T.O. 1993).

Que el artículo 1° del [Decreto N° 9763/64](#), reglamentario de la [Ley N° 16.463](#), establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1° de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.

Que de acuerdo con el [Decreto N° 150/92](#) (T.O. 1993) en su artículo 1° inciso b) define como principio activo o droga farmacéutica a “toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana”.

Que el aludido Decreto, en su Capítulo III (artículos 7°, 8° y 9°), establece los requisitos que deberán cumplimentar los establecimientos que elaboren y/o fraccionen drogas y/o medicamentos.

Que, de acuerdo con el Decreto de creación N° [1490/92](#), la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) tiene competencia en todo lo referido al control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana, y en todo lo relacionado con el contralor de las actividades, procesos, y tecnologías que se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de los productos, sustancias, elementos y materiales consumidos o utilizados en la medicina humana (artículo 3, incs. a y e).

Que en el marco de la referida competencia, el [Decreto N° 1490/92](#) confiere a la A.N.M.A.T. atribuciones para autorizar y registrar los referidos productos, fiscalizar el cumplimiento de las normas sanidad y calidad establecidas para éstos así como también proceder a la habilitación de las personas físicas o jurídicas que intervengan en las acciones de aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación, depósito y comercialización de los mismos.

Que tales actividades tienen como objetivo primordial garantizar a la población la eficacia, seguridad y calidad de los productos que consume.

Que con el fin de llevar a cabo estas acciones de contralor y las previstas en el artículo 8, inc. n) del [Decreto N° 1490/92](#), resulta necesario contar con un modelo que asegure el control de la industria farmacéutica con uniformidad de criterio, así como también la neutralidad, simetría y reciprocidad en el tratamiento y aplicación de las normas regulatorias de la elaboración de medicamentos desde la materia prima hasta el producto final.

Que en ese entendimiento se dictó la [Disposición A.N.M.A.T. N° 2819/04](#), que adoptó las recomendaciones sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos (aprobadas por la Asamblea Mundial de la Salud en 2003), los informes de la PIC'S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme): "PE 009-1 (Parte II)" y de la ICH (International Conference on Harmonisation): "Guía referida a las Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos", incluida como ANEXO VI de la citada Disposición como Buenas Prácticas de Fabricación para Ingredientes Farmacéuticos Activos, cuyo cumplimiento, o el de la norma que en el futuro pudiera reemplazarla, es obligatorio para los establecimientos dedicados a la fabricación, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA).

Que teniendo en cuenta la conveniencia de capacitar en forma continua a los inspectores, y con el objeto de servir como documento de apoyo -tanto para la autoridad reguladora en las inspecciones como para la industria farmacéutica- en la verificación y aplicación de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación, resulta conveniente aprobar una "Guía para Inspectores sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos", teniendo en cuenta los lineamientos de la [Disposición ANMAT N° 2819/04](#) o de la que en el futuro la reemplace.

Que por otra parte, el objeto de las inspecciones que lleva a cabo esta Administración no es sólo verificar la adecuación de la empresa a las normas de Buenas Prácticas de Fabricación, sino también orientarla en la modificación de aquellos procedimientos de producción, distribución y comercialización que puedan 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 si en su rol de fiscalización de las Buenas Prácticas de Fabricación esta Administración advirtiera la existencia de deficiencias de cumplimiento de normas aplicables, en uso de las facultades conferidas por el artículo 8° inciso ñ) del [Decreto N°](#)

[1490/92](#) y el [Decreto N° 341/92](#), puede adoptar las medidas más oportunas y adecuadas para proteger la salud de la población conforme a la normativa vigente.

Que estimando que las referidas deficiencias pueden implicar consecuencias de diversa envergadura para las empresas involucradas, 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 en consecuencia, es indispensable proceder a la clasificación de las deficiencias de cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos 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 finalmente, y con el objeto de garantizar la transparencia y equidad en los procedimientos seguidos y la proporcionalidad de las acciones a adoptar, resulta conveniente relacionar cada deficiencia de cumplimiento con la medida de prevención que corresponderá implementar en cada caso.

Que, a los efectos de la presente disposición, ha sido considerado como antecedente el documento de “Clasificación de Deficiencias de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación” que como Anexo II forma parte de la [Disposición ANMAT N° 2372/08](#).

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el [Decreto N° 1490/92](#) y el [Decreto N° 425/10](#).

Por ello;

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica dispone:

Artículo 1°.- Apruébase la “Guía para Inspectores sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”, que como Anexo I forma parte integrante de la presente disposición, como complementaria del Anexo VI de la [Disposición ANMAT N° 2819/04](#).

Art. 2°.- Apruébase la “Clasificación de Deficiencias de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”, que como Anexo II forma parte integrante de la presente disposición, como complementaria del Anexo VI de la [Disposición ANMAT N° 2819/04](#).

Art. 3°.- Establécese que la presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

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

Dr. Carlos Chiale, Interventor, A.N.M.A.T.

ANEXO I

A.N.M.A.T. ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
I.N.A.M.E. INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE INGREDIENTES FARMACEUTICOS ACTIVOS (IFA) GUIA PARA INSPECTORES

A los fines de la presente norma se entenderá por “PRODUCTO” al material de partida, intermedios o IFAs que comercialice el establecimiento.

CAPITULO 1	
1.0	ADMINISTRACIÓN E INFORMACIÓN GENERAL
1.1	¿Cuál es la razón social de la empresa?
1.2	¿Existe autorización del funcionamiento del establecimiento por la ANMAT?
1.3	¿Se desarrollan exclusivamente actividades que están dentro del ámbito de la ANMAT?
1.3.1	Se elaboran IFA para la preparación de medicamentos no destinados a la medicina humana?
1.3.2	De ser así, son los mismos y con los mismos requisitos de calidad que los IFA destinados a medicamentos para uso en medicina humana?
1.4	¿Existe prueba de inscripción del DT y/o Co-DT ante la ANMAT?
1.5	¿El Director Técnico y/o Co-DT o profesional / persona responsable según organigrama de la empresa están presentes?
1.6	¿La empresa posee habilitación emitida por Organismos Provinciales y/o Municipales competentes para su funcionamiento?
1.7	¿Fueron exhibidos los planos de distribución de áreas aprobados por la ANMAT?
1.7.1	¿Coinciden con la realidad actual?
1.7.2	En caso de no responder a la realidad actual, señalar los comentarios en observaciones
1.8	¿La empresa realiza actividades de producción en terceros?
1.9	¿Existe documentación que certifique la inscripción/ habilitación por parte de la Autoridad Sanitaria Competente de los laboratorios terceristas contratados?
1.10	¿La empresa realiza actividades de producción para terceros?
1.11	¿Existen contratos que vinculen las partes?
IPSICOTRÓPICOS Y ESTUPEFACIENTES	
1.12	¿Se manipulan y/o elaboran IFA psicotrópicos o estupefacientes?

CAPITULO 2	
2.0	RECURSOS HUMANOS
2.1	¿Existen Procedimientos Operativos Normalizados (PON) relativos al personal, incluyendo calificación profesional, capacitación, vestimenta e higiene?
2.2	¿Existe un organigrama completo de la empresa?
2.3	¿Existen descripciones de funciones para el personal ligado a operaciones de producción y control?
2.4	¿Existe personal capacitado en los diferentes niveles de las actividades de producción y control en cantidad adecuada?
2.5	¿Existe un programa de inducción en Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para nuevos empleados?
2.6	¿Existe un programa de capacitación continua para todo el personal?
2.6.1	¿Se mantienen y son evaluados los registros?
2.7	¿La admisión del personal es precedida de un control médico?
2.8	¿El personal de planta es sometido a control de examen médico periódico?
2.9	¿Tiene el personal obligación de comunicar problemas de salud?
2.10	¿Existe un programa de vigilancia médica para garantizar la protección del personal y del producto?
2.11	¿Existen procedimientos escritos para la identificación del personal con enfermedades infecciosas y para evitar el contacto de estas con productos?
2.11.1	¿Se llevan registros?

CAPITULO 3	
3.0	ESTRUCTURA EDILICIA E INSTALACIONES
3.1	Diseño y construcción
3.1.1	El aspecto externo del edificio ¿presenta buena conservación (ausencia de rajaduras, pintura descascarada, filtraciones, etc.)?
3.1.2	¿Existen fuentes de polución o contaminación ambiental en el área circundante al edificio?
3.1.2.1	En caso afirmativo, ¿se adoptan medidas de resguardo?
3.1.3	Los espacios libres y no productivos pertenecientes a la empresa ¿se encuentran en condiciones de orden y limpieza?
3.1.4	Las vías de acceso a la planta ¿están pavimentadas y/o construidas de manera tal que el polvo no sea fuente de contaminación en el interior de la planta?
3.1.5	¿El diseño de la planta permite una fácil limpieza y mantenimiento?
3.1.6	¿Se dispone de espacio adecuado para la ubicación del equipamiento?
3.1.7	¿El equipamiento ubicado en el exterior, brinda una adecuada protección para evitar la contaminación de su contenido?
3.1.8	El flujo de materiales y personal ¿Es adecuado para evitar la contaminación?
3.1.8	¿Existen procedimientos de circulación de materiales y personal? ¿Se cumple con los procedimientos?
3.1.10	Los pasillos de circulación ¿Se encuentran despejados?
3.1.11	¿Están definidas y disponibles al menos las siguientes áreas de depósito y anexas: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Recepción de materiales e insumos. <input type="checkbox"/> Expedición productos. <input type="checkbox"/> Muestreo de materiales entrantes <input type="checkbox"/> Cuarentena (antes de liberación o rechazo) de materiales entrantes y de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) e Intermedarios (IM) <input type="checkbox"/> Materiales aprobados <input type="checkbox"/> Materiales rechazados <input type="checkbox"/> Materiales devueltos <input type="checkbox"/> Materiales retirados del mercado
3.1.12	¿Se encuentran separadas las áreas de Control de Calidad de las de Producción?

CÁPITULO 4	
4.0	SISTEMAS DE SERVICIOS
4.1	Servicios
4.1.1	¿Existe un programa de calificación y monitoreo continuo de los servicios de apoyo críticos (HVAC, agua, etc.)?
4.1.1.1	Se cumple con el programa?
4.1.2	¿Se dispone de esquemas tipo diagramas de flujo para los sistemas de los distintos servicios?
4.1.3	¿Existen sistemas de <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ventilación <input type="checkbox"/> inyección de aire filtrado <input type="checkbox"/> extracción de aire <input type="checkbox"/> aspiración localizada de polvos en las áreas productivas que lo requieran según las operaciones, en especial en las áreas donde los IFA se encuentran expuestos al medio ambiente?
4.1.3.1	¿Las áreas que lo requieran cuentan con registradores de presión diferencial, temperatura y humedad?
4.1.4	¿En caso de utilizarse aire comprimido, el mismo está libre de agua y aceite?
4.1.5	El control de aire recirculado, ¿es suficiente para evitar la contaminación y la contaminación cruzada?
4.1.6	¿Están correctamente identificadas las cañerías permanentes?
4.1.7	¿Están diseñados los desagües a modo de evitar el reflujos?
4.2	Sistemas de Agua
4.2.1	¿Cuál es la procedencia del agua utilizada en la empresa? <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Red pública <input type="checkbox"/> Pozos artesanos, semiartesanos <input type="checkbox"/> Otros (describir)
4.2.2	En caso de ser necesario, ¿se hace algún tratamiento para potabilizar el agua antes de su almacenamiento?
4.2.3	El tratamiento elegido ¿garantiza la potabilización?
4.2.4	¿La empresa posee tanques de agua?
4.2.4	¿Existen procedimientos operativos normalizados para la limpieza de los tanques de agua?
4.2.4.1	¿Se hace la limpieza con frecuencia al menos anual?
4.2.4.2	¿Se exhiben registros?
4.2.5	¿Se realizan los controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable?
4.2.5.1	¿Con qué frecuencia?
4.2.5.2	¿Se exhiben registros?
4.2.6	¿Son rotados los sitios de muestreo?
4.2.7	¿El agua utilizada para el lavado de equipos, utensilios y envases posee al menos calidad de agua potable?
4.2.8	¿Las cañerías visibles utilizadas para el transporte del agua potable están en buen estado de conservación?
4.2.9	¿Existe un programa de mantenimiento preventivo que incluya los componentes del sistema de agua potable?
4.2.9.1	¿Se exhiben registros?
4.2.10	El sistema de obtención de agua, ¿demuestra ser adecuado para el fin utilizado?
4.2.11	El proceso ¿cumple los requerimientos de calidad de agua potable? Si no fuera así, ¿se cuenta con documentación que avale el uso de agua proveniente del propio proceso?
4.2.12	Cuando corresponda usar agua calidad farmacéutica (agua purificada, agua purificada estéril, agua para inyectables) ¿Está validado y monitoreado el sistema de tratamiento de agua con límites de alerta y acción establecidos según las especificaciones de las farmacopeas internacionalmente reconocidas para esa clase de agua?

4.2.13	Cuando se elabora un IFA no estéril que será utilizado en la elaboración de productos estériles no inyectable, se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua purificada?
4.2.14	Cuando se elabora un IFA estéril que no será utilizado en la elaboración de productos inyectables, se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua purificada estéril?
4.2.15	Cuando se elabora un IFA no estéril pero que será utilizado en la elaboración de productos inyectables, se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua para inyectables?
4.2.16	Cuando se elabora un IFA estéril y apirógeno se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua para inyectables?

CAPITULO 5	
5.0	SISTEMAS COMPUTARIZADOS
5.1	¿Están validados los sistemas computarizados relacionados con las BPF?
5.1.1	Si no lo están, es el sistema desafiado y ha sido desafiado?
5.2	¿Se encuentran disponibles las calificaciones de Instalación y Operación de Software y Hardware?
5.3	¿Existe validación retrospectiva para los sistemas que no fueron validados durante la instalación?
5.4	¿Se realizan controles para prevenir el acceso a personas no autorizadas? ¿Existen controles para prevenir cambios en los datos? ¿Existen controles para evitar omisiones en los datos? ¿Existe un documento de registro de cambios en los datos, persona que realiza tales cambios, fecha de origen de datos y fecha de las modificaciones?
5.5	¿Existen procedimientos escritos disponibles para la operación y el mantenimiento de sistemas computarizados?
5.6	¿Se verifica el ingreso de datos críticos en una segunda instancia (segundo operador, o el sistema por sí mismo)?
5.7	¿Se registran e investigan los incidentes del sistema computarizado?
5.8	Los cambios en el sistema computarizado ¿Se realizan mediante procedimientos escritos?
5.9	¿Se protege la información para casos de caídas del sistema? ¿Se realizan Back Ups periódicamente?

CAPITULO 6	
6.0	DOCUMENTACIÓN Y REGISTROS
6.1	Sistemas de Documentación y Especificaciones
6.1.1	¿Existen procedimientos escritos describiendo: preparación, revisión, aprobación, y distribución de documentos relacionados con las operaciones fabricación?
6.1.2	¿Existen procedimientos para la emisión, revisión, reemplazo y/o retiro de los documentos controlados? ¿Se registran estas acciones?
6.1.3	¿Existen procedimientos escritos para el manejo de muestras de retención? ¿Está especificado el periodo de retención?
6.1.4	¿El periodo de retención de muestras de IFA, es al menos de 1 año posterior a la fecha de vencimiento del lote?
6.1.5	¿Están salvadas, fechadas y firmadas todas las correcciones en los documentos? ¿Son legibles los datos originales?
6.1.6	¿Los documentos, sus copias o formatos electrónicos están disponibles?
6.1.7	¿Están establecidas las especificaciones para todos los materiales, IM críticos e IFAs?
6.1.8	¿Son auténticas y seguras las firmas electrónicas?
6.2	Registros de Uso y Limpieza de Equipos
6.2.1	¿Existen registros de uso, limpieza, sanificación y/o esterilización, mantenimiento y liberación para los equipos?
6.2.2	¿Figura en los registros la siguiente información: ? <input type="checkbox"/> Fecha <input type="checkbox"/> Hora <input type="checkbox"/> Producto y número de lote <input type="checkbox"/> Persona que realizó la limpieza <input type="checkbox"/> Persona que realizó el mantenimiento
6.2.3	Los registros de limpieza, ¿forman parte del registro de lote?
6.2.4	Se llevan registros de mantenimiento y uso (log books) de equipos de producción y control?
6.3	Registros de Materiales de Partida, IM, Material de Empaque y Rotulado de IFAs
6.3.1	¿Figura en los registros la siguiente información: ? <input type="checkbox"/> Nombre del Elaborador y el Proveedor. <input type="checkbox"/> Identidad y Cantidad. <input type="checkbox"/> Número de control o identificación del Elaborador. <input type="checkbox"/> Fecha de la recepción. <input type="checkbox"/> Número asignado en la recepción. <input type="checkbox"/> Número de análisis, resultados y conclusión. <input type="checkbox"/> Registros trazables del uso. <input type="checkbox"/> Revisión de documentación de materiales de empaque y rotulado de IFAs mostrando conformidad con las especificaciones. <input type="checkbox"/> Decisión final con aprobación o rechazo.
6.3.2	¿Son mantenidos los formatos maestros de los rótulos aprobados para su comparación con los emitidos?
6.4	Formulas Maestras de Producción
	¿Existen instrucciones maestras escritas para la elaboración de cada IM/ IFA indicando método

8.1.5	Los contenedores con material fraccionado, ¿poseen un rótulo indicando nombre del material, número de lote o de control, peso o medida en el nuevo envase y fecha de reanálisis (si son aplicables)?
8.1.6	¿Se verifican las operaciones de pesada o fraccionamiento por personal de Producción?
8.1.7	¿Son corroboradas, o sujetas a un control equivalente, todas las operaciones críticas?
8.1.8	¿Se comparan los rendimientos reales con los esperados en las distintas etapas de producción?
8.1.9	¿Se investigan explican y documentan las desviaciones en los rendimientos asociados con etapas críticas para determinar su impacto en la calidad de los lotes resultantes?
8.1.10	¿Se investiga, explica y documenta cualquier desviación ocurrida?
8.1.11	¿Existen en los equipos rótulos de estado o puede conocerse su estado de alguna otra manera?
8.2	Tiempos Límites
8.2.1	¿Se cumplen los tiempos límites especificados en las instrucciones de producción?
8.2.2	¿Están determinadas las condiciones de almacenamiento que aseguren la aptitud de uso de los intermediarios necesarios para procesos posteriores?
8.3	Muestreo y Controles en Proceso
8.3.1	¿Están establecidos por Garantía de Calidad los puntos críticos del proceso para monitorear la evolución y el control de las distintas etapas del mismo?
8.3.2	¿Están escritos y aprobados los controles críticos en proceso, monitoreo de procesos críticos, incluyendo puntos críticos de control y métodos utilizados?
8.3.3	¿Se encuentra calificado el personal de producción que realiza los controles en proceso y documenta los resultados en el registro de lote?
8.3.4	¿Existen procedimientos escritos para métodos de muestreo de materiales en proceso, IFAs e IM basados en prácticas científicas?
8.3.5	¿Se asegura que el muestreo no cause contaminación en la muestra ni en el producto?
8.4	Mezclado de Lotes de Intermediarios e IFAs
8.4.1	¿Se evita mezclar lotes fuera de especificación con otros lotes elaborados, con el propósito de cumplir con las especificaciones?
8.4.2	¿Los lotes incorporados en las mezclas, son elaborados usando procesos establecidos y analizados individualmente antes del mezclado, cumpliendo todos con sus especificaciones?
8.4.3	¿Está correctamente documentada la operación de mezclado de lotes?
8.4.4	¿Se analiza el lote producto de la mezcla para evaluar conformidad con las especificaciones?
8.4.5	¿Existe trazabilidad retrospectiva del lote mezcla a los lotes individuales?
8.4.6	Si se conoce que ciertos parámetros físicos de los IFAs resultantes de la mezcla son críticos, por ejemplo los usados en formas sólidas orales o suspensiones, ¿se encuentran validadas las operaciones de mezclado a fin de demostrar la homogeneidad de los lotes?
8.4.7	¿Cuando el proceso de mezclado afecta la estabilidad de los lotes, se realizan estudios de estabilidad a los lotes mezcla?
8.4.8	¿Se basa la fecha de vencimiento o reanálisis en el lote más antiguo de la mezcla?
8.5	Control de la Contaminación
8.5.1	¿Se asegura mediante controles adecuados de los materiales remanentes transferidos al siguiente paso del proceso de sucesivos lotes de un mismo IM o IFA, que no está afectado el perfil de impurezas del producto final?
8.5.2	¿Se toman precauciones en las operaciones de producción para evitar la contaminación de IM e IFAs con otros materiales?
8.5.3	¿Se toman precauciones específicas para evitar la contaminación luego de la purificación de los IFAs?

CAPÍTULO 9	
9.0	ENVASADO Y ROTULADO IDENTIFICATORIO DE IFAs E INTERMEDIARIOS
9.1	Generalidades
9.1.1	¿Existen procedimientos escritos donde se describe recepción, identificación, cuarentena, muestreo, análisis y liberación de materiales de empaque y rótulos?
9.1.2	¿Están establecidas las especificaciones para todos los materiales de empaque y rótulos?
9.1.3	¿Se mantienen registros de cada ingreso de materiales de empaque y rótulos?
9.2	Materiales de Empaque
9.2.1	¿Existe evidencia documentada de que el material de empaque y/o contenedores proveen adecuada protección contra deterioro o contaminación durante el transporte y almacenamiento?
9.2.2	¿Se encuentran limpios los contenedores de modo que sean adecuados para el fin propuesto?
9.2.3	¿Existen procedimientos escritos para la limpieza de los contenedores? ¿Son eliminadas completamente las etiquetas anteriores?
9.3	Emisión y Control de Rótulos
9.3.1	¿Se encuentra restringido el acceso al área de depósito de los rótulos y etiquetas?
9.3.2	¿Existen procedimientos para la conciliación de etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas? ¿Se encuentran las diferencias investigadas y aprobadas por Garantía de Calidad?
9.3.3	¿Se destruyen las etiquetas codificadas con N° de lote y Vencimiento no utilizadas? ¿Son destruidos todos los rótulos vencidos y obsoletos? ¿Se documenta estas actividades?
9.3.4	¿Son chequeados los dispositivos de impresión para verificar que las impresiones cumplen con las especificaciones del registro de lote? ¿Se realiza una inspección para corroborar el correcto rotulado sobre los productos empacados?
9.3.5	¿Se incluye un ejemplar del rótulo representativo correspondiente en el registro de lote?
9.4	Operaciones de Envasado y Rotulado
9.4.1	¿Existen procedimientos escritos para asegurar que se utilizan los materiales de empaque y rótulos correctos?
9.4.2	¿Existe separación física o virtual cuando se realizan varias operaciones de envase y rotulado al mismo tiempo?

12.3	Calificaciones
12.3.1	¿Está finalizada la calificación de los equipos críticos y sistemas auxiliares antes del comienzo de los procesos de validación?
12.3.2	¿Se realiza una adecuada calificación (DQ, IQ, OQ) de tales equipos?
12.4	Lineamientos para Validación de Procesos
12.4.1	¿Se realizan validaciones de procesos?
12.4.2	¿Se realizan normalmente validaciones prospectivas? ¿Justifica la empresa la realización de otro tipo de validaciones?
12.4.3	¿Se concluyó la validación antes de la distribución comercial de los productos?
12.4.4	Para la validación retrospectiva, ¿están contemplados los siguientes requerimientos?: <input type="checkbox"/> Identificación de los parámetros críticos del proceso. <input type="checkbox"/> Establecimiento de controles y criterios de aceptación apropiados en el proceso. <input type="checkbox"/> No ocurrencia de fallas significativas en el producto o proceso por causas distintas a errores del operador o fallas del equipo. <input type="checkbox"/> Establecimiento de perfiles de impurezas para los IFAs.
12.4.5	Los lotes seleccionados en la validación retrospectiva, ¿son representativos de todos los lotes elaborados durante el periodo de tiempo revisado incluyendo los que han resultado fuera de especificación?
12.5	Programa de Validación de Procesos
12.5.1	¿Se ha realizado validación prospectiva y concurrente sobre, al menos, tres lotes consecutivos aprobados?
12.5.2	Para validaciones retrospectivas, ¿se han analizado entre 10 y 30 lotes consecutivos o se ha utilizado un número menor de lotes, justificando este hecho?
12.5.3	¿Confirma la validación de procesos que el perfil de impurezas se encuentra dentro de los límites preestablecidos?
12.6	Revisión Periódica de los Sistemas Validados
12.6.1	¿Se evalúan periódicamente los procesos y sistemas para verificar que los mismos continúan operando en forma validada? (Por ejemplo: evaluando la calidad de los lotes elaborados)
12.7	Validación de Limpieza
12.7.1	¿Están validados los procesos de limpieza? De no ser así, ¿existe una justificación?
12.7.2	¿Se seleccionaron las situaciones de mayor riesgo de contaminación para la validación de limpieza?
12.7.3	¿Es representativo el compuesto seleccionado para la validación de limpieza (en base a solubilidades, contaminación microbiológica, dificultad de limpieza, y cálculos de límites de residuos basados en potencia, toxicidad y estabilidad), si varios IFAs/IM son producidos en un mismo equipo y se utiliza el mismo procedimiento de limpieza?
12.7.4	¿Incluye el protocolo de validación de limpieza al menos lo siguiente: <input type="checkbox"/> Equipo a ser limpiado <input type="checkbox"/> Procedimientos <input type="checkbox"/> Materiales <input type="checkbox"/> Niveles aceptables de limpieza <input type="checkbox"/> Parámetros a monitorear <input type="checkbox"/> Métodos analíticos a utilizar <input type="checkbox"/> Tipo de muestras (hisopado, agua de lavado) <input type="checkbox"/> Forma de toma de muestra y rotulado de las muestras
12.7.5	¿Permite el tipo de muestreo seleccionado la detección de residuos solubles e insolubles y resulta posible realizar una medición cuantitativa de los residuos remanentes?
12.7.6	¿Son suficientemente sensibles los métodos analíticos para detectar residuos o contaminantes?
12.7.7	¿Son establecidos los límites de residuos (en base a la mínima actividad farmacológica, toxicológica, o fisiológica o los principales compuestos de degradación)?
12.7.8	En caso de existir especificaciones microbiológicas y/o de endotoxinas en los productos, ¿están las mismas contempladas en la validación de limpieza?
12.7.9	¿Se monitorean los procedimientos de limpieza a intervalos de tiempo apropiados para asegurar su efectividad?
12.8	Validación de Métodos Analíticos
12.8.1	¿Están validados los métodos analíticos? ¿Es verificada y documentada la aptitud de los métodos analíticos bajo las condiciones de uso?
12.8.2	¿El nivel de validación analítica desarrollado refleja el propósito del análisis y la etapa del proceso de producción? ¿Cómo se justifica el grado de validación (por ej.: para diferentes pasos de la producción)?
12.8.3	¿Está calificado el equipamiento analítico?
12.8.4	¿Se guardan registros de las modificaciones a los métodos analíticos validados? ¿Está documentada la razón para tales modificaciones?

CAPITULO 13	
13.0	CONTROL DE CAMBIOS
13.1	¿Existe un sistema formal de control de cambios capaz de evaluar todos los cambios?
13.2	¿Existen procedimientos escritos para la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios?
13.3	¿Están aprobados por Garantía de Calidad todos los cambios que afectan sobre la calidad de los IM/IFAs?
13.4	¿Es evaluado el impacto de cambios propuestos en la calidad de los IFAs clasificándose dichos cambios (en mayores, menores, etc.), de acuerdo a la naturaleza, tipo de cambio y efectos producidos sobre el proceso? ¿Ha sido determinado de acuerdo a un criterio científico qué ensayos adicionales en el proceso de validación son adecuados para justificar un cambio en el proceso validado?
13.5	¿Se asegura que todos los documentos afectados después de un cambio son revisados?

17.7.3	¿Se incluyen en el registro de reclamos del agente las fechas y las respuestas del fabricante original al reclamante?
17.8	Manejo de devoluciones
17.8.1	¿Se manejan las devoluciones al agente del modo descrito en la Disp 2819 para el fabricante? ¿Se mantiene esta documentación?

CAPÍTULO 18	
18.0	GUÍAS ESPECÍFICAS PARA IFAS OBTENIDOS POR CULTIVO CELULAR O FERMENTACIÓN
18.1	Generalidades
18.1.1	¿Son los principios de otras secciones de BPF aplicables?
18.1.2	¿Se toman medidas en los procesos biotecnológicos para asegurar que las materias primas (medios, componentes de buffers) no son fuente de contaminación microbiana? Si es aplicable, ¿son controlados en etapas apropiadas del proceso, carga microbiológica ambiental, contaminación viral y/o endotoxinas?
18.1.3	¿Se realizan controles de todos los pasos de elaboración no contemplados en esta guía, (Ej: banco de células)? (Esta guía se aplica a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco)
18.1.4	¿Qué controles se realizan sobre el equipamiento y el ambiente a fin de minimizar la contaminación?
18.1.5	¿Son adecuados criterios los criterios de aceptación y frecuencias de monitoreo establecidos en las distintas etapas del proceso?
18.1.6	¿Son tenidos en cuenta los siguientes controles: <input type="checkbox"/> Mantenimiento del banco de células de trabajo <input type="checkbox"/> Adecuada inoculación y expansión del cultivo <input type="checkbox"/> Control de parámetros críticos de operación <input type="checkbox"/> Monitoreo del proceso de cultivo celular, viabilidad y productividad <input type="checkbox"/> Procesos de cosecha y purificación <input type="checkbox"/> Monitoreo de contaminación microbiológica <input type="checkbox"/> Seguridad viral (descrito en ICH Guideline Q5a)
18.1.7	¿Está demostrada la remoción de proteínas de células huésped, componentes del medio, impurezas relacionadas y otros contaminantes?
18.2	Mantenimiento de bancos de células y registros
18.2.1	¿Está limitado a personas autorizadas el acceso a los bancos de células?
18.2.2	¿Aseguran las condiciones de almacenamiento de bancos de células que se mantiene la viabilidad y se preserva de la contaminación?
18.2.3	¿Existen registros de uso de los viales del banco de células y de las condiciones de almacenamiento?
18.2.4	¿Son monitoreados periódicamente los bancos de células para asegurar aptitud para su uso? (Para el manejo de bancos de células Ver ICH Q5a)
18.3	Cultivo de células / fermentación
18.3.1	Cuando se necesitan adiciones en forma aseptica, ¿se utilizan sistemas cerrados y/o de contención? Si se utilizan contenedores abiertos, ¿se toman medidas y realizan controles para minimizar el riesgo de contaminación?
18.3.2	Si el uso de equipamiento abierto puede ser causa de contaminación microbiana, ¿se manipulan los mismos en el área controlada?
18.3.3	¿Utiliza el personal encargado del manejo de cultivos indumentaria adecuada para la actividad?
18.3.4	¿Se monitorean parámetros críticos de operación, incluyendo crecimiento de células, viabilidad y productividad?
18.3.5	¿Se realizan procedimientos de limpieza sobre los equipos luego de su uso?
18.3.6	¿Se esteriliza el medio de cultivo antes de su uso?
18.3.7	¿Existen procedimientos escritos para detectar contaminación y determinar acciones a tomar? ¿Se evalúa el impacto de la contaminación?
18.3.8	¿Se mantienen registros de contaminación?
18.3.9	¿Es analizado suficientemente el equipamiento multi producto para minimizar la contaminación?
18.4	Cosecha, Aislamiento y Purificación
18.4.1	¿Se realizan las actividades de cosecha en equipos y áreas diseñadas para minimizar la contaminación?
18.4.2	Los procedimientos de cosecha y purificación, ¿remueven o inactivan microorganismos de modo que los IFAs elaborados mantengan su calidad?
18.4.3	¿Se realiza la limpieza de los equipos adecuadamente después del uso?
18.4.4	Cuando se trabaja con sistemas abiertos, ¿se realiza la purificación bajo condiciones ambientales controladas?
18.4.5	Para los equipos utilizados para múltiples productos ¿se realizan controles y ensayos adicionales?
18.5	Etapas de Remoción / Inactivación Viral (Ver ICH Q5a)
18.5.1	¿Se realizan las etapas de remoción e inactivación dentro de los parámetros validados?
18.5.2	¿Se toman medidas de precaución apropiadas para prevenir contaminación viral desde pre hasta post remoción/inactivación viral?
18.5.3	Los procesos abiertos, ¿se realizan en áreas separadas de otras actividades y con sistemas independiente de unidades manejadoras de aire?
18.5.4	Si un mismo equipo se utiliza para diferentes etapas de purificación, ¿se limpia apropiadamente?

CAPÍTULO 19	
19.0	IFAS PARA USO EN ENSAYOS CLÍNICOS
19.1	Generalidades
19.1.1	Los controles de IFAs para uso en ensayos clínicos ¿son apropiados para la etapa de desarrollo del producto?
19.1.2	¿Son suficientemente flexibles los procesos y procedimientos de control para facilitar cambios de

20.5.9	¿Se ha establecido un procedimiento escrito para definir los siguientes controles: ? <input type="checkbox"/> Identificación <input type="checkbox"/> Almacenamiento <input type="checkbox"/> Recuperación <input type="checkbox"/> Protección <input type="checkbox"/> Tiempos de retención <input type="checkbox"/> Disposición
20.6	Auditorías Internas
20.6.1	¿Se realizan auditorías regularmente?
20.6.2	¿Existe y se lleva a cabo un programa de auditorías?
20.6.2.1	¿Se documentan los hallazgos y las acciones correctivas?
20.6.2.2	¿Se notifica a la gerencia de las observaciones de la auditoría?
20.6.2.3	¿Son completadas las acciones correctivas en los plazos de tiempo acordados? ¿Se registran las demoras?
20.7	Revisión de la calidad de productos
20.7.1	¿Es revisada regularmente la calidad de los productos con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos? ¿Los registros contienen al menos: ? <input type="checkbox"/> Revisión de los controles de proceso críticos y de los resultados de análisis críticos de los IFAs <input type="checkbox"/> Revisión de los registros de lotes rechazados. <input type="checkbox"/> Revisión de todas las desviaciones críticas y no conformidades e investigaciones relacionadas. <input type="checkbox"/> Revisión de los cambios en los procesos o metodologías analíticas y de su impacto en la calidad. <input type="checkbox"/> Revisión de programas de estabilidad. <input type="checkbox"/> Revisión de devoluciones, quejas y retiros del mercado. <input type="checkbox"/> Revisión de las acciones correctivas realizadas. <input type="checkbox"/> Evaluación y establecimiento de acciones correctivas y/o revalidaciones documentadas y completadas en tiempo y forma.

ANEXO II

**CLASIFICACION DE DEFICIENCIAS DE CUMPLIMIENTO
DE LAS BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
PARA ELABORADORES, IMPORTADORES Y EXPORTADORES DE
INGREDIENTES FARMACEUTICOS ACTIVOS**

Medidas a tomar según las deficiencias observadas:

- CLAUSURA
- CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO
- INHIBICION
- INHIBICION Y RETIRO DEL MERCADO
- INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE
- INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO
- RETIRO DEL MERCADO
- MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA
- MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA
- MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA

Alcance de las Medidas:

- **CLAUSURA:** Esta medida se aplicará cuando existan deficiencias críticas de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

La clausura implicará la suspensión total o parcial de las actividades productivas, de apoyo analítico, y de la comercialización de los productos que se encuentren en depósito propio y/o de terceros (distribuidoras inclusive). Puede ameritar el retiro del mercado del producto, del lote involucrado o de todos los productos que comercializa el establecimiento.

- **INHIBICION:** Esta medida se aplicará cuando existan deficiencias mayores de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

La inhibición implicará la suspensión total o parcial de las actividades productivas y de apoyo analítico, pudiendo ameritar el retiro del mercado del producto, del lote involucrado o de todos los productos que comercializa el establecimiento. La inhibición podrá ser de toda la planta, o de uno o más lotes de producto, o bien de una o más líneas productivas o de una o más áreas.

- **RETIRO DEL MERCADO:** Se dispondrá teniendo en cuenta el potencial riesgo sanitario.

- **MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA:** Son aquellas medidas correctivas de otras deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación que deben implementarse en un tiempo mínimo, durante el transcurso de la inspección.
- **MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA:** Son aquellas medidas correctivas de otras deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación que deben implementarse en un lapso de tiempo no superior a los 30 (treinta) días corridos contados a partir del cierre del acta de inspección.
- **MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA:** Son aquellas medidas correctivas de otras deficiencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, cuya implementación requiere la presentación de un programa el cual deberá ser consensuado con la Autoridad Sanitaria.

A los fines de la aplicación de la presente disposición se adoptan las siguientes definiciones:

- **DEFICIENCIA CRITICA:** Se entiende por deficiencia crítica de cumplimiento de las BPF a toda deficiencia que pueda afectar en forma directa la calidad del producto.
- **DEFICIENCIA MAYOR:** Se entiende por deficiencia mayor de cumplimiento de las BPF a toda deficiencia que, sin clasificarse como crítica, pueda derivar en un producto que no cumple con sus especificaciones de calidad o de comercialización; o a toda deficiencia que indica una falla en los procedimientos de liberación de lotes; o a una suma de “OTRAS DEFICIENCIAS” que por sí solas no se clasifiquen como mayores, pero que juntas pueden representar una deficiencia mayor.
- **OTRAS DEFICIENCIAS:** Deficiencias de cumplimiento de las BPF que sin clasificarse como críticas ni como mayores, representan un desvío de dicha norma.
- **PLAN DE VALIDACION:** Se entenderá como tal aquel que al momento de la inspección se encuentre en curso, de acuerdo a su programa y con un mínimo de 6 (seis) meses de comenzado.
- **INCLUIDO EN UN PLAN DE VALIDACION:** Se entenderá así a todo proceso o técnica, cuya validación se encuentre incluida en el Programa del Plan de Validación.
- **PRODUCTO:** Se entenderá como tal al material de partida, intermediarios o IFAs que comercialice el establecimiento.

Medidas

- **CLAUSURA:** Clausura Total:
 - ADMINISTRACION E INFORMACION GENERAL**
 - Ausencia de autorización del funcionamiento del establecimiento por la Autoridad Sanitaria competente.
 - Falta de solicitud (inicio de trámite ante la Autoridad Sanitaria) de inscripción del Director Técnico y del Co Director Técnico, cuando lo hubiere, ante la Autoridad Sanitaria competente.
 - GARANTIA DE CALIDAD**
 - Inexistencia en la empresa de un Programa de Garantía de Calidad.
 - Incumplimiento no justificado de los programas de Garantía de Calidad de la empresa.
- **CLAUSURA Y RETIRO DEL MERCADO:**
 - DEPOSITOS**
 - Productos disponibles para su comercialización sin previa autorización de la Dirección Técnica o de profesional autorizado por la misma.
 - DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Fórmula maestra:**
 - Evidencia de adulteración de las órdenes de fabricación.
 - Evidencia de adulteración de registros.
 - DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Registro de proceso de lote**
 - Ausencia de registros de proceso de lotes (batch records).
 - PRODUCCION: Equipamiento**
 - Evidencia de contaminación de Materiales de Partida, intermediarios o IFA con materiales extraños, como grasa, aceites, herrumbre, partículas o elementos provenientes de los equipos, agentes fumigantes y rodenticidas.
 - CONTROL DE CALIDAD**

- 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 materiales de partida y de materiales de envases y empaque.
- INHIBICION:
 - a. ADMINISTRACION E INFORMACION GENERAL
 - Ausencia del Director Técnico, del Co Director Técnico o del profesional / persona responsable según organigrama estando la planta en actividad.
 - b. RECURSOS HUMANOS
 - Falta de independencia entre Control de Calidad y Producción.
 - Ausencia de responsable designado (perteneciente a la empresa o contratado) de higiene y seguridad industrial.
 - c. INSTALACIONES: Condiciones Generales
 - Evidencia de acumulación de residuos / materiales extraños que indique falta de limpieza en áreas de fabricación.
 - Inexistencia de sistema de filtración de aire para evitar la contaminación del ambiente con materiales de partida y/o intermedios y/o productos, que pueda generarse durante las actividades de producción.
 - Deficiente funcionamiento del sistema de manejo de aire que puede generar una posible contaminación cruzada.
 - Producción de productos diferentes, en forma simultánea en un mismo ambiente que pueda conducir a mezclas o contaminación cruzada entre ellos.
 - Ausencia de áreas dedicadas y autónomas para la producción de IFA altamente sensibilizantes tales como por ejemplo penicilinas, cefalosporinas, ciertas hormonas, IFA citostáticas/citotóxicas, IFA de naturaleza infecciosa e IFA de alta actividad farmacológica/toxicidad.
 - Producción de materiales no farmacéuticos (por ej. Herbicidas y pesticidas) utilizando las mismas instalaciones y/o equipamiento usado en la producción de IFA.
 - Ausencia de vestuarios generales de planta separados de las áreas de producción y control y/o falta de provisión de la vestimenta de trabajo.
 - Uso de las instalaciones para fines no autorizados por la Autoridad Sanitaria competente.
 - d. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA
 - Calidad de agua reiteradamente fuera de especificaciones internacionalmente reconocidas para la calidad de agua requerida debido a deficiente mantenimiento u operación del sistema de tratamiento.
 - e. DEPOSITOS
 - Area de muestreo de materiales de partida no separada o precauciones insuficientes para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada durante el muestreo de materiales de partida.
 - Inadecuadas prácticas de manejo de productos en cuarentena, rechazados o retirados del mercado que permitan su comercialización.
 - Ausencia de registros de distribución primaria de productos terminados.
 - f. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION
 - Falta de registros que evidencien el uso adecuado de material de acondicionamiento codificado y no codificado (incluyendo el almacenamiento, distribución, impresión y descarte).
 - Falta de identificación propia de materiales en proceso y de áreas de producción generando una alta probabilidad de mezclas.
 - Ausencia de documentación que certifique la inscripción / habilitación por parte de la Autoridad Sanitaria competente de los laboratorios terceristas contratados y los contratos correspondientes.
 - g. CENTRAL DE PESADAS
 - Falta de área físicamente separada para central de pesadas
 - Falta de sistemas para la extracción localizada de polvos y filtración de aire.
 - h. PRODUCCION: Productos Segregados

- Falta de independencia y autonomía de áreas de producción de productos segregados, respecto de otras áreas de producción (ya sea de productos segregados o no segregados).

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

i. PRODUCCION: Operaciones

- Falta de plan de validación de procesos de producción.

j. CONTROL DE CALIDAD

- Falta la persona responsable asignada.

- El Departamento de Control de Calidad no es una unidad distinta e independiente de producción, careciendo del real poder de decisión.

- Para laboratorios de ensayo propios, falta de un programa de calificación, calibración y mantenimiento de equipos y/o falta de un programa de preparación y sistema de mantenimiento para estándares y para soluciones, y/o falta de mantenimiento de registros del cumplimiento de estos programas.

- Los métodos de control de principios activos no codificados no están incluidos en el plan de validación.

• INHIBICION Y RETIRO DEL MERCADO:

CONTROL DE CALIDAD

- Falta de un programa y/o procedimiento de reanálisis de material de partida.

- En las especificaciones para los IFA no se incluye un control de impurezas y de residuos de solventes.

- La fuente de estándar de referencia primario no está documentada.

• INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE:

a. INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Servicios y sistemas (por ejemplo vapor, gases, aire comprimido), que puedan afectar la calidad del/los producto/s no incluidos en un Plan de Calificaciones y/o no monitoreados.

- Ausencia de mantenimiento y de verificación periódica del sistema de manejo de aire, como ser por ejemplo reemplazo de filtros y monitoreo de presiones diferenciales.

- La limpieza de equipos y áreas de producción no está incluida en el plan de validaciones.

- Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada.

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

- Falta de limpieza entre el procesamiento de distintos lotes del mismo producto, elaborados en días sucesivos, no avalado el lapso mayor por una validación de limpieza.

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

- Pisos, paredes y cielorrasos, en áreas de manufactura, con evidencia de falta de limpieza.

- Existencia de drenajes en las áreas de elaboración aséptica y llenado aséptico.

- Temperatura, humedad y/o condiciones de iluminación no controladas o monitoreadas cuando se requiere y/o fuera de especificaciones.

b. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

- No se hacen ensayos microbiológicos los días de uso o con una frecuencia establecida debidamente validada en el caso de sistemas de producción de agua purificada continuos.

- No se hacen ensayos microbiológicos los días de uso en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos.

- No se hacen ensayos fisicoquímicos codificados en farmacopeas F.E., USP, en la FA actualizada o según métodos alternativos validados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos.

- No se hacen análisis fisicoquímicos diarios o con una frecuencia establecida según las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la F.E. o USP, o actualizada de la FA, o según métodos alternativos validados, en el caso de sistemas de producción de agua purificada continuos.

- Distribución de agua purificada a través de cañerías de material no sanitario.

c. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada Estéril

- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua purificada estéril.

- Sistemas de obtención agua purificada estéril no acorde a lo codificado en las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la

FA.

- Utilización del agua purificada estéril conservada más allá de la jornada de trabajo sin haberse mantenido a más de 70 °C o a menos de 4 °C y con recirculación constante por un anillo hasta los puntos de uso.
- Ausencia de plan de validación del almacenamiento a esa temperatura (más de 70 °C o a menos de 4 °C).
- No se hacen ensayos microbiológicos en los días de uso o con una frecuencia establecida debidamente validada en el caso de sistemas de producción de agua purificada estéril continuos.
- No se hacen ensayos microbiológicos de cada lote en el caso de sistemas de producción no continuos de agua purificada estéril.
- No se hacen ensayos físicoquímicos codificados en las ediciones vigentes de farmacopeas (FE, USP, o FA actualizada) o según métodos alternativos validados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción no continuos de agua purificada estéril.
- No se hacen análisis físicoquímicos los días de uso según las metodologías codificadas en las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA, o según métodos alternativos validados, en el caso de sistemas continuos de producción de agua purificada estéril.
- Revalidación inadecuada de los sistemas de obtención de agua purificada estéril luego de efectuar cambios que puedan afectar la calidad de la misma.

d. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua para Inyectables

- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua para inyectables.
- Sistemas de obtención de agua para inyectables no acorde a lo codificado en las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA.
- Utilización del agua para inyectables conservada más allá de la jornada de trabajo sin haberse mantenido a más de 70 °C o a menos de 4 °C y con recirculación constante por un anillo hasta los puntos de uso.
- Ausencia de plan de validación del almacenamiento a esa temperatura (más de 70 °C o a menos de 4 °C).
- No se hacen ensayos microbiológicos y de endotoxinas en los días de uso o con una frecuencia establecida debidamente validada en el caso de sistemas de producción de agua para inyectables continuos.
- No se hacen ensayos microbiológicos y de endotoxinas de cada lote en el caso de sistemas de producción no continuos de agua para inyectables.
- No se hacen ensayos físicoquímicos codificados en las ediciones vigentes de farmacopeas (FE, USP, o FA actualizada) o según métodos alternativos validados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción no continuos de agua para inyectables.
- No se hacen análisis físicoquímicos los días de uso según las metodologías codificadas en las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA, o según métodos alternativos validados, en el caso de sistemas de producción de agua para inyectables continuos.
- Revalidación inadecuada de los sistemas de obtención de agua para inyectables luego de efectuar cambios que puedan afectar la calidad de la misma.

e. CENTRAL DE PESADAS

- Falta de adecuación de la temperatura, humedad, iluminación especial si lo requieren las drogas manipuladas.

f. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Registro de Proceso de Lote

- Falta de PON que establezca medidas para garantizar la trazabilidad de cada lote, en caso de fabricarse simultáneamente diferentes lotes del mismo producto en una misma área.
- Falta de liberación de equipos y áreas de producción entre distintas elaboraciones o liberaciones no documentadas.
- Falta de control de los instrumentos críticos de medición o falta de documentación de esos controles.
- Reprocesamiento o retrabajo no contemplados en PON de desvíos.

g. PRODUCCION: Equipamiento

- El equipamiento utilizado en operaciones de fabricación complejas o de productos

críticos, no está incluido en el plan de calificaciones.

- Coexistencia de equipos en una misma área cuando los procesos son abiertos.
- Los materiales empleados en la construcción de los equipos no son compatibles con los principios activos que entran en contacto con ellos.
- Falta de limpieza de elementos de manipulación de drogas.
- El equipamiento para producción es de características no sanitarias (material poroso, de difícil limpieza, liberador de partículas, etc.).

h. PRODUCCION: Operaciones

- La transferencia de graneles/semielaborados entre etapas de producción no se realiza de forma de evitar la contaminación de los mismos.
- Los equipos como estufas de secado, etc. contienen más de un producto al mismo tiempo con posibilidad de contaminación / cruzada o mezcla.
- Realización de actividades ajenas a la fabricación en áreas de fabricación.
- Realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin.
- Existencia de recipientes abiertos, fuera de las áreas de producción, conteniendo producto semielaborado.

i. PRODUCCION: IFA no Estériles

- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en áreas donde se elaboran productos no estériles cuando el producto lo requiere.

j. PRODUCCION: IFA Estériles

- Operaciones de llenado aséptico realizadas luego de pruebas de llenado aséptico con medio de cultivo, en las condiciones normales de trabajo, con resultados no satisfactorios.
- Ciclos de esterilización basados en probabilidad de supervivencia microbiana no validada.
- Sistemas de obtención de agua para inyectables no validados y/o con reiterada evidencia de recuentos microbiológicos y/o valores de endotoxinas fuera de especificaciones sin registro de acciones correctivas tomadas.
- Falta de pruebas de llenado aséptico con medio de cultivo, en las condiciones normales de trabajo y siempre que sea técnicamente factible, para demostrar la validación de las operaciones de llenado aséptico.
- Ambientes no clasificados y no controlados y falta de monitoreo de microorganismos viables durante la elaboración de productos de llenado aséptico.
- Programa de sanitización / desinfección faltante o incompleto o existencia de desvíos microbiológicos sostenidos.
- Falta de esterilización de los envases para productos oftálmicos.
- Interpretación errónea de los resultados del llenado con medios de cultivo o no realización de estos ensayos.
- En las áreas de ambiente controlado la vestimenta no es la exigida para cada grado de aire.
- Número insuficiente de unidades llenadas durante el llenado con medios de cultivo.
- El llenado con medios de cultivo no simula operaciones reales.
- En las pruebas de llenado aséptico, no está demostrada la capacidad del medio para favorecer el desarrollo de un amplio espectro de microorganismos.
- No se realiza el ensayo de endotoxinas en el agua para inyectables utilizada en el enjuague final de envases primarios y componentes cuando dichos envases y componentes no son luego despirogenados.
- Falta de registradores continuos de tiempo y temperatura en los equipos de despirogenado.
- Falta de área separada para el lavado, esterilización y despirogenado de envases primarios.
- En las máquinas lavadoras de envases primarios vacíos, no se utiliza agua para inyectables, al menos para el último enjuague.
- Falta de validación de los ciclos de despirogenado.
- Uso de vestimenta no exclusiva en las áreas de ambiente controlado.
- El ingreso del personal al área de llenado no se realiza a través de acceso directo desde el vestuario para áreas limpias.
- En los ciclos de esterilización se usa vapor que contiene aditivos en un nivel tal que puede ser causa de contaminación del producto o de los equipos.
- El agua utilizada en los autoclaves para el enfriamiento mediante lluvia contiene aditivos

en un nivel tal que puede ser causa de contaminación del producto o de los equipos.

- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en áreas donde se elaboran IFA estériles.
- Falta de monitoreo microbiológico y ambiental en cada operación aséptica.
- Volumen insuficiente de las muestras de aire tomadas para la clasificación de áreas metodología de muestreo inadecuada.
- Instalaciones o equipos no mantenidos para minimizar contaminación / generación de partículas.
- Las áreas de ambiente controlado no cumplen con la clasificación exigida.
- Falta de inyección de aire filtrado en los vestuarios de las áreas de ambiente controlado.
- El vapor utilizado en la esterilización no es monitoreado para asegurar que no contiene aditivos en cantidad tal que sea fuente de contaminación del producto o de los equipos.
- Falta de PON que establezca el número máximo de personal que puede estar presente en Áreas Limpias y asépticas mientras están en operación.
- La cantidad de personal en las áreas limpias y asépticas, mientras están en operación, supera al especificado en el PON.
- Incorporación de gases, sin previo paso por filtro esterilizante, a soluciones esterilizadas.

k. CONTROL DE CALIDAD

- Para laboratorios de ensayo contratados, falta de un programa de calificación, calibración y mantenimiento de equipos y/o falta de un programa de preparación y sistema de mantenimiento para estándares y para soluciones, y/o falta de mantenimiento de registros del cumplimiento de estos programas, en todos los casos aquellos que involucren a los ensayos contratados.

I. GARANTIA DE CALIDAD

- Revalidación de cualquier proceso que ha sufrido una modificación crítica que pueda influir en la reproducibilidad del mismo y/o en la calidad del producto final, no incluido en el plan de validaciones.

II. GARANTIA DE CALIDAD: Estabilidad

- Inexistencia de un programa de seguimiento de estabilidad de los IFA comercializados.

• INHIBICION DE LINEA / AREA / LOTE Y RETIRO DEL MERCADO:

a. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Fórmula/Orden Maestra

- Falta de Fórmula Maestra.
- Fórmula maestra no actualizada y/o no autorizada por el Director Técnico y Garantía de Calidad para cada producto y tamaño de lote a fabricarse.
- No emisión de órdenes de producción o existencia de órdenes de producción no coincidentes con las fórmulas maestras según Disposición 2819/04 y sus actualizaciones.

b. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION: Registro de Proceso de Lote

- El batch record muestra significativos errores de cálculo.
- Cambios en las operaciones críticas no incluidos en el plan de validación o información no disponible.
- Cambios en las operaciones críticas (comparados con los documentos de producción maestra) no aprobados por Garantía de Calidad y Dirección Técnica, o no documentados.
- Desviaciones no documentadas durante las elaboraciones.
- Desviaciones no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica.
- Discrepancias en los rendimientos y conciliaciones no investigadas.
- No se documentan adecuadamente el uso de materiales recuperados (Ej. Solventes).

c. DEPOSITOS

- Falta de recaudos para el depósito y/o embalaje de productos terminados que requieran cadena de frío.
- Distintos lotes de materia prima ingresados al mismo tiempo y no muestreados y analizados independientemente.
- Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas vencidas.
- Productos terminados liberados para su uso y elaborados con materias primas con fecha de reanálisis vencida.
- Los registros de lotes de mezclado no permiten trazabilidad retrospectiva hacia los lotes individuales que dieron origen a la mezcla.

- Los intermediarios necesarios para procesos posteriores no se almacenan bajo condiciones que aseguren su aptitud de uso.

- No se cuenta con un perfil de impurezas que permita comparar el lote reelaborado con los lotes obtenidos por el proceso establecido.

d. **INSTALACIONES: Condiciones Generales**

- Mal funcionamiento del sistema de manejo de aire con evidencia de contaminación cruzada.

- Áreas y/o equipos de manufactura con evidencia de contaminación (polvos, hongos, restos de producciones anteriores, etc.).

- Daños (agujeros, grietas o descascaramiento de pintura) en paredes, piso y/o cielorrasos de áreas de manufactura en los cuales el producto está expuesto.

e. **SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada**

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA no estéril, pero que será utilizada en la elaboración de productos estériles no inyectables, con calidad de agua menor que agua purificada.

f. **SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada Estéril**

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril, que no será utilizado en la elaboración de productos inyectables, con calidad menor que la de agua purificada estéril.

g. **SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua para Inyectables**

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril o no estéril, destinado a la producción de un medicamento inyectable, con calidad de agua menor que la de agua para inyectables.

- Etapas de aislamiento y purificación final de IFA estéril y apirógeno, con calidad de agua menor que la de agua para inyectables.

h. **PRODUCCION: IFA Estériles**

- Ausencia de ensayo de hermeticidad de contenedores de IFA estériles.

- Cada carga de esterilización del IFA envasado no es considerada como un lote separado para el ensayo de esterilidad.

i. **CONTROL DE CALIDAD:**

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

- Uso de materiales de partida sin autorización de control de calidad.

• **RETIRO DEL MERCADO:**

a. **PRODUCCION: Operaciones**

- La información impresa o codificada en los envases primarios del lote de producción no es legible y/o se destiñe y/o se borra con facilidad por manipuleo.

- Falta de número de lote y fecha de vencimiento en los envases primarios de los productos terminados.

b. **CONTROL DE CALIDAD**

- Número de muestras para ensayo de esterilidad inferior al definido en la edición vigente de la Farmacopea Argentina o de las farmacopeas reconocidas internacionalmente (FE, USP).

- Falta de control de calidad individual de lotes y/o sub-lotes de producción.

- Productos que caen fuera de especificaciones dentro de su período de vida útil.

- No se realiza control de calidad en laboratorio propio, en el país, de IFA importados según legislación vigente.

c. **GARANTIA DE CALIDAD**

- Desviaciones no investigadas ni documentadas de conformidad con procedimientos escritos.

d. **GARANTIA DE CALIDAD: Estabilidad**

- No son tomadas acciones cuando los productos ya liberados para su comercialización caen fuera de especificaciones dentro de su período de vida útil.

- No existen programas de seguimiento de estabilidad relacionados con cambios en la manufactura (formulación y/o cambios críticos en los métodos de elaboración) y/o en los materiales de acondicionamiento primarios.

• **MEDIDA CORRECTIVA INMEDIATA:**

a. RECURSOS HUMANOS

- Falta de organigrama.
- De recurrirse a consultores, asesores de manufactura y control de intermediarios No se llevan registros de nombre, dirección y calificaciones del consultor, y tipo de servicio provisto por éste.

b. INSTALACIONES: Condiciones Generales

- Drenajes de piso sin rejillas o tapas.
- Salidas para líquidos y gases sin identificar.
- No existencia de normas o PON para limitar el ingreso de personas no autorizadas a áreas restringidas.
- No cumplimiento de las normas o PON para limitar el ingreso de personas no autorizadas a áreas restringidas.
- Falta de orden y/o higiene en baños y vestuarios.

c. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA

- Falta de controles del agua potable
- Falta de PON de mantenimiento y/o de procedimiento de manejo de sistema de agua.

d. DEPOSITOS

- Cuarentena física o informatizada accesible a personal no autorizado.
- Area de cuarentena física no bien demarcada y/o no respetada si no se dispone de un sistema de cuarentena informatizada.
- Falta de verificación, según PON, en el ingreso de materiales.
- Incompleta identificación de materiales de acondicionamiento primario y secundario, materiales de partidas, productos intermediarios e IFA finales.
- Presencia de IFA vencidas junto a aquellas disponibles para la venta.
- Existencia de material de envase/empaque obsoleto o fuera de validez no aislado e identificado.
- Falta dentro del depósito de sectores con separación física real, seguridad y acceso restringido para IFA psicotrópicas y estupefacientes.

e. DEVOLUCIONES

- No existe PON para el manejo de productos devueltos.

f. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION:

- Falta rotulación de las drogas pesadas o medidas que incluya nombre o código de la materia prima y nombre o código del producto al que se destina.
- Tiempo de retención de registros de proceso de lotes menor a un año después de la fecha de vencimiento del producto.
- Registros de programas de limpieza y sanitización incompletos.
- Correcciones en la documentación, realizadas con corrector o goma de borrar y/o sin registro de fecha y firma.
- Fórmulas maestras verificadas por personal no autorizado.
- Cambios no autorizados en los tamaños de lote.
- Desvíos durante el acondicionamiento no investigados por personal calificado.

g. PRODUCCION: Equipamiento

- Equipamiento defectuoso o fuera de uso inadecuadamente rotulado o no retirado del área.
- Los equipos limpios no están protegidos contra la contaminación.
- Falta de programa de calibración de equipos de medida automáticos, mecánicos o electrónicos.
- Falta de bitácora de uso de equipos (log books).
- Equipos ubicados en el exterior sin la debida protección del material.

h. PRODUCCION: Operaciones

- Existencia de envases primarios sobrantes codificados con número de lote y/o fecha de vencimiento no aislados ni identificados.
- Acceso a los vestuarios específicos de áreas de producción/ fraccionamiento sin la vestimenta protectora de planta.

i. PRODUCCION: IFA Estériles

- Falta de evidencia documentada de destrucción de material descartado (materiales de envase y empaque, etc.).

j. CONTROL DE CALIDAD

- Almacenamiento de muestras fuera de sus especificaciones de conservación.
- Utilización en producción de lotes de materiales de partida sin autorización de Control de Calidad.
- Especificaciones incompletas y/o no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica.
- Ausencia de ensayos de materiales de acondicionamiento, sin que se haya calificado a los proveedores.
- No se guardan muestras de retención de IFA terminados y/o de Materiales de partida.

• MEDIDA CORRECTIVA MEDIATA:

a. ADMINISTRACION E INFORMACION GENERAL

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

b. INSTALACIONES: Condiciones Generales

- La distancia entre equipos y paredes es insuficiente para permitir la limpieza.
- La base de los equipos inmóviles no está debidamente fijada a puntos de apoyo.
- Ausencia de Programa de Sanitización escrito aunque las instalaciones se observan en adecuadas condiciones de limpieza.
- Programa escrito de sanitización incompleto aunque las instalaciones se observan en estado de limpieza aceptable.
- Ausencia de prevención contra la entrada y/o proliferación de roedores, insectos, aves u otros animales.
- Si bien se observan daños en superficies, los productos no se encuentran directamente expuestos a las mismas (ej. pared de depósito de producto terminado con pintura descascarada).

- Falta de mantenimiento en baños y vestuarios.

c. SISTEMAS E INSTALACIONES DE AGUA: Agua Purificada

- No uso de agua potable (como calidad mínima) para el enjuague final de los equipos usados en la elaboración de IFA no estériles y de IFA destinados a la producción de medicamentos estériles.
- Falta de mantenimiento de los sistemas de obtención de agua purificada, con calidad de agua dentro de especificaciones.

d. RETIRO DE IFA DEL MERCADO

- Falta de PON que establezca el sistema de retiro de productos del mercado o bien el procedimiento no contempla la obligación de comunicación inmediata a la Autoridad Sanitaria competente.

e. DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION

- Manipulación de materias primas realizada por personas no autorizadas.
- Falta de procedimiento escrito para las operaciones de acondicionamiento.

f. PRODUCCION: Equipamiento

- Los reactores para la elaboración de líquidos y semisólidos no tienen diseño/material sanitario.

g. PRODUCCION: IFA Estériles

- Falta de PON para el control microbiológico de áreas limpias.
- No es tenida en cuenta la carga microbiana para la validación de los ciclos de esterilización.
- Lapsos de tiempos entre limpieza, esterilización, uso de componentes, contenedores y equipos, no incluidos en el programa de validaciones.

h. CONTROL DE CALIDAD

- No existen PON para el muestreo, inspección y ensayo de materiales.

i. GARANTIA DE CALIDAD

- Ausencia de un sistema de control de cambios.
- Validación incompleta de metodologías de análisis no codificadas.

- Falta de programa de autoinspecciones, o programa de autoinspecciones que no abarca todas las secciones de GMP o falta de registros o con registros incompletos.
- No existe un sistema para el manejo de quejas y reclamos.
- Programa de ensayo reducido puesto en práctica sin calificación de proveedores.
- Calificación de proveedores no documentada.
- **MEDIDA CORRECTIVA PROGRAMADA:**
 - a. **RECURSOS HUMANOS**
 - Ausencia de programa y registro de capacitación del personal en BPFyC.
 - b. **INSTALACIONES: Condiciones Generales**
 - El personal utiliza puertas de acceso directo del exterior hacia áreas de producción y/o empaque.
 - c. **DOCUMENTACION DE LA PRODUCCION**
 - Procedimientos escritos incompletos para manejo de materiales y productos.
 - Procedimientos incompletos para las operaciones de empaque.
 - d. **PRODUCCION: Equipamiento**
 - Uso de equipos menores no calificados para la manufactura de productos no críticos.
 - e. **CONTROL DE CALIDAD**
 - Falta de ensayos de identificación, realizados por el titular del producto, sobre los remanentes de materiales de partida luego de su uso por terceros.
 - f. **GARANTIA DE CALIDAD: Estabilidad**
 - No se sigue el programa de seguimiento de estabilidad de productos comercializados.
 - No se controlan todos los parámetros que pueden ser afectados por la estabilidad del producto.
 - g. **GARANTIA DE CALIDAD: Auditoría a Proveedores**
 - Falta de programa de calificación de proveedores de material de partida inactiva y de materiales de acondicionamiento.

