

ÁMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULADOR
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 15/12/2021

AÑO XXII

NÚMERO: 00-424

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmed.cu

ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín se publica lo siguiente:

Contenido	Pág.
RESOLUCIÓN No. 231/2021: Aprueba la Guía de actualización M 71-21 <i>Clasificación de No Conformidades Detectadas en Inspecciones Estatales de Buenas Prácticas a Operaciones con Medicamentos</i> , en su Edición 3	1
GUÍA M 71-20 CLASIFICACIÓN DE NO CONFORMIDADES DETECTADAS EN INSPECCIONES ESTATALES DE BUENAS PRÁCTICAS A OPERACIONES CON MEDICAMENTOS Edición 3.....	3
1. Generalidades.....	3
2. Términos y definiciones	3
3. Procedimiento	3
4. Ejemplos de No Conformidades.....	4
4.1 Sistema de calidad.....	5
4.2 Personal.....	5
4.3 Instalaciones.....	5
4.4 Equipos	6
4.5 Agua de uso farmacéutico	6
4.6 Sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado (CVAA) y otros sistemas críticos.....	7
4.7 Materiales	7
4.8 Documentación	7
4.9 Limpieza e higiene	8
4.10 Producción	8
4.11 Control de la calidad	9
4.12 Contratación	10
4.13 Calificación/validación	10
4.14 Gestión de cambios	11
4.15 Liberación de lotes.....	11
4.16 Manejo de no conformidades y productos no conformes	11
4.17 Almacenamiento y distribución	11
4.18 Quejas/reclamaciones.....	12
4.19 Retiro de productos	12
4.20 Autoinspección y auditorías.....	12
4.21 Acciones correctivas y preventivas	12
4.22 Revisión de la calidad del producto	12
4.23 Seguridad integral	12
5. Control de cambios	12
6. Bibliografía	12

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

OLGA LIDIA JACOBO CASANUEVA
DIRECTORA

RESOLUCIÓN No. 231/2021

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el Ministro de Salud Pública, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispuso en su RESUELVO SEGUNDO apartado 1, establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional y la práctica internacional.

POR CUANTO: Por Resolución No. 49 de fecha 5 de junio del año 2014, dispuesta por el Director General del CECMED, se aprobó y puso en vigor la Guía M 71-14 *Clasificación de no conformidades detectadas en inspecciones estatales de buenas prácticas a operaciones con medicamentos*.

POR CUANTO: Teniendo en cuenta lo dispuesto en el POR CUANTO anterior y la experiencia acumulada por el CECMED en las inspecciones efectuadas a entidades que realizan operaciones farmacéuticas con medicamentos para uso humano o con ingredientes farmacéuticos activos y la práctica en la materia de otras autoridades reguladoras, se hace necesario dejar sin efecto la guía M 71-14, para proporcionar una actualización de una metodología que facilite la armonización de los criterios de los inspectores, en la clasificación de las no conformidades identificadas en las inspecciones hechas a tales entidades.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades y atribuciones que me están conferidas, por Resolución No. 2 de fecha 6 de enero del año 2021, emitida por el Ministerio de Salud Pública,

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar la Guía de actualización M 71-21 *Clasificación de no conformidades detectadas en inspecciones estatales de buenas prácticas a operaciones con medicamentos*, en su Edición 3, la cual se adjunta a la presente resolución, formando parte integrante de la misma.

SEGUNDO: El CECMED es el encargado del cumplimiento de lo dispuesto en la referida Guía, así como de proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

TERCERO: Derogar la Resolución No. 49 de fecha 5 de junio del año 2014 dispuesta por el Director General del CECMED.

CUARTO: Lo establecido en la presente Resolución entrará en vigor a partir de la fecha de su firma.

NOTIFÍQUESE: al Departamento de Medicamentos y Biológicos, del CECMED.

DESE CUENTA al Presidente del Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica, BioCubaFarma.

COMUNÍQUESE a todas las entidades que realizan operaciones con medicamentos para uso humano o con ingredientes farmacéuticos activos, a las estructuras correspondientes del CECMED y a cuantas personas naturales y/o jurídicas necesiten conocer la presente Resolución.

PUBLÍQUESE: en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED, para su general conocimiento.

ARCHÍVESE el original de la presente disposición en el registro de resoluciones del Grupo de Asesoría Jurídica del Centro.

DADA en la sede del CECMED, en La Habana, el primer día del mes de diciembre del año 2021.
“Año 63 de la Revolución”.

M. Sc. Olga Lidia Jacobo Casanueva
Directora
CECMED

Anexo Único**GUÍA M 71-20. CLASIFICACIÓN DE NO CONFORMIDADES DETECTADAS EN INSPECCIONES ESTATALES DE BUENAS PRÁCTICAS A OPERACIONES CON MEDICAMENTOS. Edición 3.****1. Generalidades**

- 1.1 Durante el desarrollo de las Inspecciones Estatales de Buenas Prácticas que realiza el CECMED a las entidades que operan con medicamentos, pueden detectarse incumplimientos de las regulaciones nacionales y de las Buenas Prácticas aplicables y vigentes. Las mismas son identificadas como no conformidades y consideradas en la toma de decisiones para el otorgamiento, renovación, modificación, suspensión o cancelación de la licencia sanitaria de operaciones farmacéuticas (LSOF), así como el otorgamiento o derogación de la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).
- 1.2 Como parte del proceso de evaluación del cumplimiento y aplicación de las Buenas Prácticas, las no conformidades son clasificadas tomando como base los principios de gestión de riesgo.
- 1.3 Las no conformidades deben estar claramente definidas, sin ambigüedad y tener asignadas una referencia en las regulaciones nacionales aplicables y vigentes, para asegurar que cada deficiencia reportada tiene una base regulatoria y está fielmente aplicada.
- 1.4 El presente documento constituye una actualización de la Guía M 71-14 *Clasificación de no conformidades detectadas en inspecciones estatales de buenas prácticas a operaciones con medicamentos*.
- 1.5 Este documento tiene como objetivo:
 - proporcionar una metodología que facilite la armonización de los criterios de los inspectores, en la clasificación de las no conformidades identificadas en las inspecciones a los establecimientos que operan con medicamentos o con ingredientes farmacéuticos activos, de acuerdo con el riesgo potencial inherente que impliquen para la calidad, seguridad y eficacia de los productos;
 - promover la comunicación, el intercambio científico y de información para lograr el consenso entre inspectores, basado en los principios regulatorios;
 - proporcionar transparencia en la forma en que son clasificadas las deficiencias;
 - conducir la evaluación y toma de decisiones, teniendo en cuenta también el contexto de los hallazgos, la seguridad y calidad que ofrecen las entidades.
- 1.6 Como parte del documento, aparecen ejemplos de diferentes tipos de deficiencias, clasificadas en las diferentes categorías, intentando no reflejarlas de forma compleja y exhaustiva. No conformidades adicionales serán incluidas o añadidas, siempre y cuando proceda.

2. Términos y definiciones

Los términos y definiciones dados a continuación se aplican a los empleados en este documento. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

- 2.1 **No conformidad (NC):** Incumplimiento de un requisito. Puede clasificarse en crítica, mayor u otra.

Nota: Por extensión se aplica al incumplimiento de cualquiera de los requisitos especificados en las disposiciones reguladoras nacionales vigentes para medicamentos, incluyendo los productos biológicos.

Crítica: Aquella que produce o pudiera dar lugar a un producto perjudicial para la salud, representa un riesgo inmediato o latente o que involucra fraude, adulteración o falsificación de productos o datos.

Mayor: No conformidad que, sin clasificarse como crítica:

- ha producido o puede producir un producto que no cumple con las especificaciones aprobadas en su registro para su comercialización o uso en ensayos clínicos, en el caso de los productos en investigación;
- indica una desviación de las Buenas Prácticas;
- indica una falla en los procedimientos de liberación de lotes;
- indica una falla de la persona responsable de aseguramiento/control de la calidad en el cumplimiento de sus funciones;
- es la suma de no conformidades clasificadas como otras, que por sí solas no se clasifican como mayores.

Otra: Aquella que no es clasificada como crítica ni mayor, pero que indica un incumplimiento de las Buenas Prácticas.

- 2.2 **Producto crítico (Pc):** Producto donde se cumple uno o más de los siguientes criterios:

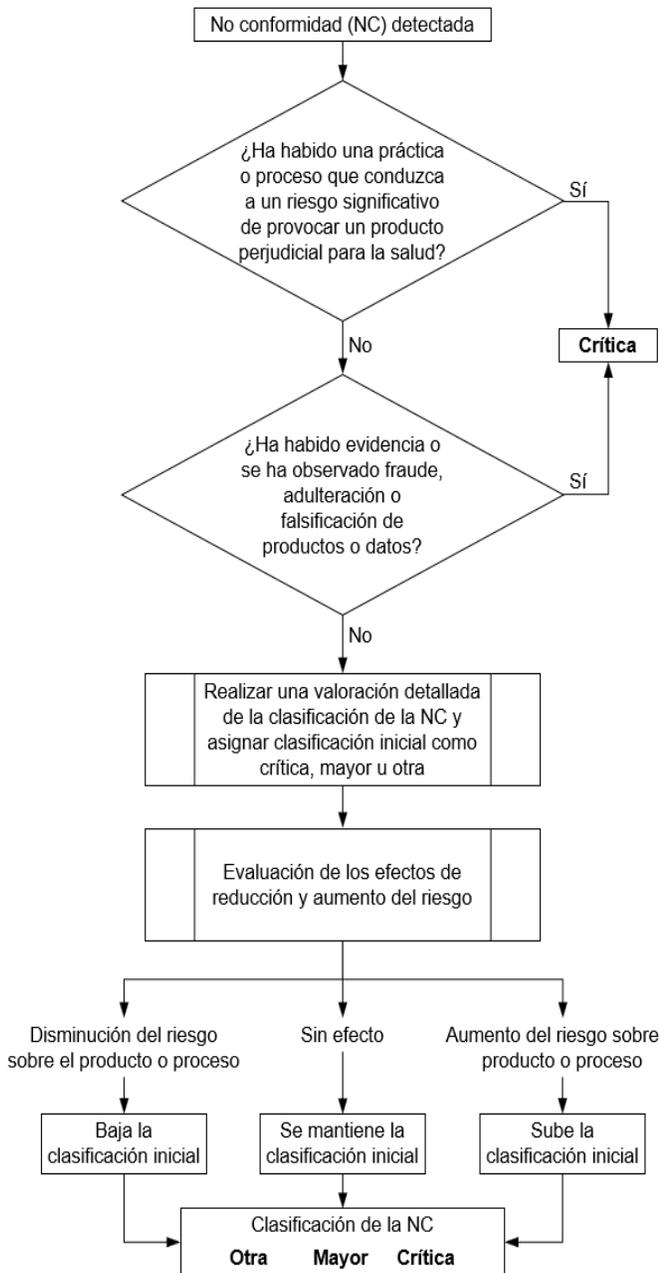
- estrecha ventana terapéutica
- alta toxicidad
- estéril
- biológico
- proceso de producción complejo, definido como aquel donde una pequeña desviación en el control de parámetros puede resultar en productos no uniformes o que no reúnan especificaciones, por ejemplo, mezclado o granulación de polvos en formas sólidas de baja dosificación, medicamentos de acción prolongada y retardada.

Se exceptúan de esta categoría las preparaciones vitamínicas y minerales, aun cuando los procesos de producción involucrados sean complejos.

- 2.3 **Producto de alto riesgo:** Producto que puede desencadenar o representar un alto riesgo para la salud aún a bajos niveles. Aquí se incluye, pero no está limitado a, penicilinas, antineoplásicos, esteroides, hormonas y algunos biológicos.

3. Procedimiento

- 3.1 Diagrama para la clasificación de las no conformidades:



3.2 Las no conformidades que han provocado o pueden dar lugar a un producto perjudicial para la salud o las que involucran fraude, adulteración o falsificación de productos o datos, pueden tener como consecuencias, para la organización inspeccionada, la aplicación de medidas sanitarias de seguridad previstas en la legislación vigente. Esta decisión podrá tenerse en cuenta también si en la entidad los procesos u operaciones no están controlados suficientemente, existe un fallo de uno o más sistemas o cuando se mantengan o repitan no conformidades mayores que ya han sido identificadas en inspecciones anteriores.

3.3 Las no conformidades clasificadas como crítica y mayor reclaman la atención y toma de acciones correctivas

inmediatas y a corto plazo por parte de las entidades. Deben ser investigadas y documentadas de acuerdo con procedimientos apropiados.

3.4 Cuando se clasifica una no conformidad como crítica deben existir evidencias claras, objetivas, que demuestren que esta tiene un impacto directo en los atributos del producto, afectando su calidad, seguridad o eficacia.

3.5 Puede aumentar o disminuir la severidad de la no conformidad y definir su clasificación, dada la relación directa que tienen con el riesgo asociado a la misma, elementos tales como:

- la naturaleza y la categoría del producto, crítico o no, de alto o bajo riesgo;
- la criticidad de las operaciones de proceso, etapas, equipamiento, parámetros;
- el impacto clínico en grupos específicos de riesgo, por ejemplo, niños o pacientes con trastornos inmunológicos.

3.6 No todas las deficiencias detectadas tienen, a primera vista, una clasificación claramente definida. En esos casos tendrán una posible categoría (crítica, mayor u otra) y se hará un análisis detallado de si existen factores que aumentan o disminuyen el riesgo que representa la no conformidad para el producto o proceso; esto servirá como soporte para decidir si la clasificación se mantiene o cambia.

3.7 Entre los factores con efecto de aumento del riesgo sobre el producto o proceso, que conllevan a subir de nivel la clasificación asignada inicialmente, están:

- la repetición o recurrencia de no conformidades, señalando que la entidad no ha tomado las acciones correctivas necesarias;
- la presencia de varias deficiencias relacionadas, que por sí solas no constituyen una no conformidad, pero agrupadas sí lo representan.

3.8 Entre los factores con efecto de disminución del riesgo sobre el producto o proceso, que conllevan a bajar de nivel la clasificación asignada inicialmente, están:

- la gestión adecuada para la identificación e implementación de medidas oportunas para reducir el riesgo a niveles aceptables;
- cuando proceda, la toma de acciones provisionales para mitigar el riesgo, mientras se ejecutan aquellas de cumplimiento a largo plazo.

3.9 Las no conformidades clasificadas como mayores, podrán ser tratadas como críticas en las inspecciones siguientes, de no estar superadas, así como las clasificadas como otras podrán ser consideradas como mayores, pero nunca como críticas.

4. Ejemplos de No Conformidades

A continuación, se relacionan ejemplos de situaciones que constituyen no conformidades y su clasificación en ausencia de factores que reducen el riesgo. También se muestran no conformidades mayores que, en dependencia de los resultados del

análisis realizado en cada caso, pueden ser evaluadas como críticas y en este documento están identificadas con una flecha (↑).

4.1 Sistema de calidad

Críticas

- La(s) unidad(es) o grupo de calidad no es independiente, carente de poder de decisión, con evidencias de que las decisiones que le corresponden son tomadas frecuentemente por personal de producción o la dirección.

Mayores

- Pérdida de poder de la unidad o grupo de calidad para entrar a las áreas de producción. (↑)
- Productos fabricados disponibles para la comercialización sin que hayan sido aprobados por la unidad o grupo de calidad. (↑)
- Decisiones de la unidad o grupo de calidad no autenticadas mediante firma y fecha.

4.2 Personal

Críticas

- Individuos a cargo de la(s) unidad(es) de calidad o de la producción de productos críticos que no estén calificados de acuerdo con la educación, entrenamiento y experiencia.

Mayores

- No contar con el personal en cantidad suficiente para las operaciones de producción y control de la calidad que pueda representar una alta probabilidad de error. (↑ en Pc)
- No se evalúa el impacto de la capacitación o el entrenamiento o no se mantienen los registros de capacitación. (↑ en Pc)
- Individuos a cargo del control de la calidad o producción que no están calificados de acuerdo con la educación, entrenamiento y experiencia.
- Delegación de responsabilidades de la unidad de calidad o de producción a personal no suficientemente calificado.
- Ausencia o inadecuado programa de capacitación/entrenamiento para el personal involucrado en la producción y control, con evidencias de insuficientes conocimientos de los procesos.
- Inadecuada formación o entrenamiento del personal involucrado en la producción y el control, dando lugar a incumplimiento de las Buenas Prácticas.
- Insuficiente entrenamiento y experiencia de los individuos responsables de las operaciones de envase.
- Requisitos de salud no definidos, incompletos o no implementados, con incidencia sobre la calidad de los productos.
- Prácticas de vestuario/higiene inadecuadas para el trabajo en áreas limpias.

- Personal dentro de las áreas de producción en operación, para los productos de alto riesgo, sin el vestuario y medios de protección requeridos.

Otras

- inexistencia de organigrama
- línea de sucesión de mandos no definida
- programa de higiene y salud del personal no adecuadamente implementado o seguido
- inadecuados registros de capacitación
- programa de formación o entrenamiento insuficiente.

4.3 Instalaciones

Críticas

- Inadecuada segregación de las áreas de producción o muestreo de los productos de alto riesgo de otras áreas de producción.

Mayores

- Uso de las instalaciones para fines no autorizados por la Autoridad Nacional Reguladora. (↑)
- Clasificación inadecuada de las áreas de procesamiento / llenado aséptico. (↑)
- Áreas limpias grado C o D con presión negativa, en relación con áreas adyacentes no clasificadas, a menos que proceda por razones de contención. (↑)
- Instalaciones y equipamiento no diseñados o mantenidos para minimizar la contaminación/generación de partículas. (↑)
- Procedimientos, prácticas y precauciones inadecuados para minimizar la contaminación o prevenir las mezclas. (↑)
- Paredes porosas en las áreas de producción con evidencia de contaminación (por ejemplo, enmohecimiento, manchas, polvo de producciones anteriores). (↑)
- Deterioro (orificios, grietas o desprendimiento de la pintura) de paredes y techos inmediatamente adyacentes o encima de las áreas de producción o equipamiento donde el producto está expuesto. (↑)
- Insuficiente espacio de producción que pueda propiciar mezclas. (↑)
- Áreas de procesamiento aséptico con presión negativa, en relación con áreas limpias grado C o D.
- Temperatura y humedad relativa no controlada o monitoreada donde sea necesario (por ejemplo, almacenamiento o traslado de productos a temperaturas que no han sido aprobadas por el CECMED) o fuera de especificaciones.
- Superficies no lavables creadas por tuberías, roturas o fisuras en contacto directo con el producto o equipamiento de producción.

- Terminación de las superficies (pisos, paredes y techos) que no permita una limpieza efectiva.
- Falta de sistemas para la extracción localizada de polvos y filtración de aire en el área de pesada.
- Temperatura, humedad relativa o iluminación inapropiadas en el local de pesada, para las materias primas que requieran el control de estos parámetros ambientales.
- No se dispone de un área separada para el muestreo de materias primas.
- No se toman precauciones para evitar la contaminación o contaminación cruzada durante el muestreo de las materias primas.

Otras

- Drenajes no sanitarios y sin trampas.
- Tuberías para líquidos y gases no identificadas.
- Deterioro (orificios, grietas, pérdida de pintura) de superficies que no se encuentren cerca, adyacentes o sobre productos expuestos.
- Insuficiente iluminación en áreas de producción y almacenamiento.
- Inadecuados o insuficientes locales para el descanso, cambio y lavado del personal.
- Insuficiente distancia entre equipos y paredes que no permite una limpieza efectiva.
- Áreas no identificadas.
- Falta de orden o higiene en baños y vestuarios.
- Uso de puertas con acceso directo al exterior, desde los locales de producción y envase.

4.4 Equipos

Críticas

- Equipamiento usado para operaciones complejas de producción de productos críticos no calificados o con evidencias de mal funcionamiento.

Mayores

- Equipamiento que no opera dentro de sus especificaciones. (↑)
- Equipamiento no calificado usado para operaciones complejas de producción. (↑)
- Almacenamiento del equipamiento no protegido de la contaminación. (↑)
- Equipamiento inapropiado para la producción: superficies porosas y no lavables/material que desprende partículas, partes donde se acumulen los residuos. (↑)
- Ubicación del equipamiento que no previene la contaminación cruzada o posibles mezclas para operaciones que se desarrollan en áreas comunes. (↑)

- Evidencia de contaminación de productos por materiales extraños tales como grasa, aceite, herrumbre y partículas provenientes de los equipos. (↑)
- Equipamiento con “limpieza en el lugar” o CIP (siglas de esta expresión al inglés, *cleaning in place*) no validado.
- Uniones a tanques para la producción de líquidos y semisólidos que no sean sanitarias.
- Tanques, tolvas y otros equipos similares no protegidos o cubiertos.
- Fugas en las uniones de equipos, tuberías o válvulas.
- Inexistencia de un programa/ausencia de los registros de calibración/mantenimiento para el equipamiento automático, mecánico, electrónico o de medición.
- Inexistencia de registros de uso del equipamiento.
- Chequeos no regulares de los instrumentos de medición/ausencia de registros.
- Falta de registradores continuos de tiempo y temperatura en los equipos de esterilización/despirogenización.

Otras

- Líneas o tuberías no etiquetadas indicando el contenido y flujo.
- Equipos defectuosos o que no están en uso, que no han sido retirados de las áreas o no están identificados como tales.

4.5 Agua de uso farmacéutico

Críticas

- Sistema de agua para inyección no calificado, con evidencias de conteos microbiológicos y de endotoxinas que no cumplen especificaciones.

Mayores

- Sistema de agua purificada no mantenido u operado de forma que no provea agua de calidad adecuada. (↑)
- Sistemas de agua purificada y para inyección no calificados.
- Inadecuado mantenimiento del sistema de agua de uso farmacéutico.
- Inadecuada revalidación de los sistemas de agua purificada y para inyección luego de los mantenimientos, mejoras o cambios y resultados fuera de especificación o tendencia.
- Agua para inyección o vapor limpio no obtenido a partir de agua purificada.
- Límites de alerta y de acción no definidos para los sistemas de agua de uso farmacéutico.
- No se realiza la revisión periódica de los sistemas de agua de uso farmacéutico.

Otras

- Falta de controles del agua potable.

4.6 Sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado (CVAA) y otros sistemas críticos

Críticas

- Inexistencia de un sistema de ventilación y acondicionamiento del aire para eliminar los contaminantes de este que puedan ser generados durante el proceso de fabricación.
- Funcionamiento inadecuado del sistema de ventilación y acondicionamiento del aire con evidencias de contaminación cruzada.

Mayores

- Mal funcionamiento del sistema de ventilación constituyendo una posible fuente de contaminación cruzada o de migración de productos entre las áreas de producción. (↑)
- Vapor usado para la esterilización no monitoreado para asegurar su calidad y la ausencia de aditivos. (↑)
- Sistemas de apoyo (sistema de calefacción, ventilación y acondicionamiento de aire, suministro de aire comprimido y gases en contacto con el producto, vapor puro, vacío central, colección de polvos) no calificados.
- No se desarrollan verificaciones o mantenimientos periódicos al sistema de ventilación y acondicionamiento del aire, incluyendo cambios de filtros y monitoreo de los diferenciales de presión.
- Aire comprimido, que está en contacto con el producto, no monitoreado/no cumple con las especificaciones.

4.7 Materiales

Mayores

- Materias primas, productos en proceso, graneles y materiales de envase usados en producción, así como productos devueltos para la comercialización sin la evaluación y aprobación previas de la unidad de calidad. (↑)
- Uso de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y reactivos después del tiempo de vigencia sin que hayan sido reensayados. (↑)
- Agua usada en la formulación que no cumpla con especificaciones o no se corresponda con la declarada y aprobada en el Registro de Medicamentos. (↑)
- Uso de materiales de envase (sistema contenedor-cierre) que no son los declarados y aprobados en el Registro de Medicamentos. (↑)
- Agua para inyección usada en la preparación de parenterales que no es analizada en cuanto a microbiología o endotoxinas. (↑)

- Productos devueltos disponibles para la comercialización sin la evaluación y aprobación previa de la unidad de calidad. (↑)
- Agua para inyección usada en enjuagues finales de componentes y contenedores usados en la producción de parenterales que no es analizada en cuanto a microbiología o endotoxinas.
- Documentación sobre los suministradores no disponible oportunamente.
- Ausencia de procedimiento para la manipulación de materiales y productos.
- Materias primas dispensadas por personal no calificado, según se describe en los procedimientos.
- Inadecuado control del material de envase impreso y no impreso (incluyendo almacenamiento, dispensación, impresión y disposición).
- Chequeo inadecuado de los materiales que se reciben/no investigación de los contenedores dañados por parte de la unidad de calidad.

Otras

- Procedimiento incompleto para la manipulación de materiales y productos.
- Inadecuado chequeo de los materiales de entrada.

4.8 Documentación

Críticas

- Fórmula maestra no escrita o aprobada.
- Fórmula maestra que muestre desviaciones o errores significativos en los cálculos.
- Ausencia de registros de producción y control.
- Falsificación o adulteración de datos/resultados de ensayos, parámetros o productos críticos (reporte de valor deseado en lugar del real, fuera de especificación).
- Falsificación o adulteración de las órdenes de fabricación y envase (incluyendo la combinación de lotes sin la documentación apropiada) así como de los registros de producción y envasado.

Mayores

- Registros, resultados o datos primarios usados como soporte para la liberación eliminados o destruidos. (↑)
- Las actividades no se registran en el momento que se ejecutan. (↑)
- Órdenes de producción y envase con información incompleta y errónea.
- Fórmula maestra preparada y verificada por personal no calificado.
- Fórmula maestra incompleta o que presente inexactitudes en las operaciones de producción.

- Especificaciones incorrectas o incompletas.
- Especificaciones no aprobadas por la unidad de calidad.
- Ausencia de registros maestros de producción y control.
- Registros de producción y control incompletos.
- Insuficiente información/ausencia de datos que no permitan conocer la historia completa de un lote (ausencia de trazabilidad del producto).
- No disponibilidad de toda la información de la etiqueta original/el certificado de análisis del fabricante de un ingrediente farmacéutico activo, para mantener la trazabilidad.
- Los registros no se mantienen en un formato legible y fácilmente accesible durante el tiempo que deben conservarse.
- Los registros no se nombran ni organizan de manera que permitan una adecuada trazabilidad.
- Transcripción de datos (no se registran donde se generan por mal diseño del sistema).
- Pérdida de trazabilidad de la información entre áreas funcionales (por ejemplo, aseguramiento de la calidad, producción y control de la calidad).

Otras

- Planos y especificaciones incompletos de las instalaciones de producción o sistemas críticos.
- Documentación incompleta sobre el personal supervisor.
- Insuficiente período de conservación de los registros u otros documentos.
- Evidencias insuficientes de trazabilidad de información en un área específica, siempre que no tenga impacto sobre el producto.

4.9 Limpieza e higiene

Críticas

- Incumplimiento del programa de limpieza y desinfección/higienización, combinado con instalaciones de producción y equipos sucios (acumulación de residuos y materia externa que indican una limpieza inadecuada).
- Evidencia de contaminación cruzada o de alta contaminación microbiológica.

Mayores

- Uso de soluciones desinfectantes e higienizantes no estériles en áreas de grado A y B. (↑)
- Ausencia o incumplimiento del programa de limpieza y desinfección/higienización, pero las instalaciones se encuentran en estado aceptable de limpieza.
- Procedimientos de limpieza no documentados o inadecuados.

- Inexistencia/no mantenimiento de los registros de limpieza e higienización.
- Programa de higienización incompleto o inadecuado en la fabricación de productos estériles.

Otras

- Registros incompletos sobre la aplicación del programa de desinfección/higienización.
- No definición de la persona responsable para la aplicación de los procedimientos de limpieza.
- Presencia de polvo o residuos en áreas de producción y equipos.

4.10 Producción

Críticas

- Ausencia de controles ambientales durante la producción de estériles.
- No monitoreo de microorganismos viables durante el llenado aséptico.
- Mantenimiento de las operaciones de llenado aséptico luego de resultados insatisfactorios en el llenado con medio de cultivo.
- Condiciones ambientales inadecuadas para operaciones asépticas.
- No realización de prueba de hermeticidad en ampollas y viales (bulbos).
- Evidencia de contaminación de materias primas, materiales de envase, productos intermedios o terminados con materiales extraños, como grasa, aceites, herrumbre, partículas o elementos provenientes de los equipos, agentes fumigantes y rodenticidas.

Mayores

- Controles ambientales insuficientes/insuficiente monitoreo de microorganismos viables durante el llenado aséptico. (↑)
- Insuficiente número de muestras tomadas para el monitoreo ambiental/inadecuados métodos de muestreo. (↑)
- Inspección inadecuada de partículas y defectos en productos estériles o no realizada sobre el 100 % de las unidades. (↑)
- Utilización de la liberación paramétrica del producto sin estar aprobado en el registro sanitario. (↑)
- Pérdida de la identificación de los materiales en proceso y locales de producción lo que puede resultar en una alta probabilidad de mezclas. (↑)
- Etiquetas no controladas adecuadamente. (↑)
- Prueba de integridad a los filtros esterilizantes o de venteo no realizada o inadecuada. (↑)

- Prácticas inadecuadas del personal en la línea de llenado aséptico. (↑)
- Inadecuado control del número máximo permisible de personal dentro de las áreas limpias y asépticas. (↑)
- Carencia de Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) para el monitoreo microbiológico y ambiental.
- No están establecidos los límites de acción para las áreas donde los productos susceptibles no estériles son fabricados.
- Inadecuado chequeo de materiales que entran a producción.
- No se documentan las desviaciones de las instrucciones o procedimientos durante la producción o no se aprueban por la unidad de calidad.
- Discrepancias no investigadas en el rendimiento o en la reconciliación de la producción y el envase.
- Delimitación entre la producción y el envase de los diferentes productos, no amparados por un procedimiento y no registrado.
- Etiquetado inadecuado o erróneo de las materias primas, productos en proceso, graneles y materiales de envase.
- Cambios en el tamaño del lote no preparados o verificados por personal calificado/autorizado.
- Unión de lotes sin la aprobación de la unidad de calidad/no cubierto por un PNO.
- Operaciones de envase no cubiertas por procedimientos escritos/procedimientos escritos incompletos.
- Incidentes durante el envase no investigados por personal calificado.
- No conciliación de los materiales de envase impresos emitidos o despachados, utilizados, rechazados, devueltos y destruidos.
- Productos estériles de base acuosa no sujetos a esterilización terminal por vapor sin la adecuada justificación o aprobación en el registro sanitario del medicamento.
- Carga microbiana (biocarga) inicial no evaluada antes de la esterilización.
- Gas utilizado para purgar o recubrir un producto estéril sin filtración esterilizante.
- Realización de actividades ajenas a la fabricación en áreas destinadas a esta o ejecución de actividades de producción en áreas ajenas a ese fin.

Otras

- Acceso a las áreas de producción no restringido al personal autorizado.
- Procedimientos incompletos para las operaciones de envase.

- Retorno de producto muestreado a la línea de envase.
- Inadecuada segregación de material de envase desactualizado u obsoleto.

4.11 Control de la calidad

Críticas

- Falsificación o adulteración de los resultados de los ensayos analíticos de materias primas o productos terminados/falsificación del certificado de análisis.
- Materias primas no ensayadas para asegurar su cumplimiento con las especificaciones.
- Productos terminados no analizados o ensayados antes de que sean liberados.
- Datos no disponibles sobre los estudios de estabilidad de vida de estante.
- Falsificación o adulteración de los datos de estabilidad.

Mayores

- Procedimientos para la manipulación de las muestras de laboratorio no están científicamente justificados. (↑)
- Resultados fuera de especificación o en los límites de especificación y desviaciones no informados, documentados e investigados debidamente, de acuerdo con un procedimiento escrito. (↑)
- Registros electrónicos no mantenidos como datos primarios cuando procedía. (↑)
- Existencia de discrepancias entre los datos guardados electrónicamente y los registros impresos. (↑)
- No se mantienen los datos completos de los resultados fuera de especificación. (↑)
- No se investigan los picos atípicos o desconocidos de sustancias afines, impurezas, disolventes residuales, entre otros, cuando se requiera. (↑)
- Uso de medios de cultivo con resultados no satisfactorios en la prueba de promoción de crecimiento. (↑)
- No se conservan los registros originales, datos primarios que respaldan el proceso de liberación. (↑)
- No se documentan las modificaciones de los datos primarios. (↑)
- Validación/documentación de los métodos de ensayo inexistente o incompleta. (↑)
- Programa continuo de estabilidad inexistente o inadecuado/datos de estabilidad no disponibles.
- Métodos de ensayos no validados (para materias primas, productos terminados o los utilizados en estudios de estabilidad).
- No consideración de la estabilidad/no reensayo a intervalos apropiados cuando se requiera.

- Ausencia de acciones ante datos de estabilidad que muestran que los productos no reúnen especificaciones antes de la fecha de vencimiento.
- Inadecuadas condiciones de almacenamiento de las muestras de estabilidad.
- Falta de sistema que asegure que los ensayos han sido desarrollados por un laboratorio competente.
- Programa reducido de ensayos (en materias primas y materiales de envase) sin la adecuada evaluación y certificación del suministrador o proveedor.
- Métodos de muestreo inexistentes o inadecuados/no justificados científicamente.
- No realización del ensayo de identidad después de la recepción.
- Ensayo de identidad no realizado en cada contenedor después de la manipulación o reenvase por una tercera parte.
- No se realizan todos los ensayos a las materias primas y los productos terminados.
- Procedimientos inadecuados, no controlados ni monitoreados para el recobrado de los solventes.
- Ausencia de ensayos para materiales de envase.
- Transferencia de los métodos analíticos inadecuada o no realizada.
- Muestreo, ensayo y liberación de diferentes lotes de una misma materia prima como un lote único si son recibidos en una misma partida.
- Carencia de un sistema de notificación de cambios en las especificaciones o procesos por parte de los suministradores.
- Número insuficiente de lotes y de datos (a temperatura de conservación o en condiciones aceleradas) para el establecimiento del período de validez.
- Inexistencia o incumplimiento de política de conservación de muestras de retención de productos terminados.
- Inadecuadas instalaciones, personal y equipos de ensayo.
- No se atribuyen las actividades a la persona que las realiza.
- Ausencia de procedimientos aprobados y disponibles para el muestreo, inspección, ensayo y liberación de los materiales.
- Contenedores con las muestras sin identificación.
- Cantidad de muestras para el ensayo de esterilidad no representativas del lote completo o insuficiente número de unidades.
- Productos esterilizados en momentos diferentes no considerados como lotes independientes para los ensayos de esterilidad.

- Ensayo de esterilidad no desarrollado en grado A, rodeado de un ambiente grado B, o en un aislador grado A situado en un ambiente apropiado y con acceso controlado a personal no autorizado.
- No se revisan los datos electrónicos o la revisión es inadecuada.
- No se garantiza que los datos sean completos, consistentes y precisos.

Otras

- Inexistencia de política de conservar muestras de retención de materias primas.
- Cantidad insuficiente de muestras de retención de productos terminados e ingredientes farmacéuticos activos.
- Inadecuadas condiciones de almacenamiento de las muestras de retención.
- Contenedores con las muestras que no son adecuadamente identificadas.
- Ensayos incompletos para los materiales de envase.
- Muestreo, ensayo y liberación de diferentes lotes de un mismo material de envase como un lote único si son recibidos en una misma partida.
- Insuficiente número de lotes en el programa continuo de estabilidad.
- Cantidades insuficientes de muestras para la realización de todos los ensayos en estudios de estabilidad.
- No seguimiento del programa de los estudios de estabilidad aprobado.
- Inexistencia de procedimientos escritos para archivar o recuperar los datos electrónicos.

4.12 Contratación

Mayores

- Sistema insuficiente/inexistente para asegurar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de los contratistas y suministradores.
- Contratos no definidos o aprobados para la realización de servicios de producción/análisis por contrato.

4.13 Calificación/validación

Críticas

- Ciclos críticos de esterilización no validados o la validación fue inadecuada.
- Procedimientos de esterilización no validados.
- Pérdida de la validación de los procedimientos de esterilización.
- No realización de llenados con medio de cultivo como parte de la validación de las operaciones de llenado aseptico.

- Falsificación de los resultados del llenado con medio de cultivo.

Mayores

- Procedimiento de limpieza del equipamiento de producción no validado (incluyendo métodos analíticos). (↑)
- Procedimiento de limpieza del equipamiento de producción de productos de alto riesgo no validado y no se usan equipos dedicados. (↑)
- Procesos de producción complejos no validados, para los productos críticos. (↑)
- Estudios de validación y reportes para procesos de producción complejos incompletos. (↑)
- Calificación, operación, calibración y mantenimiento inadecuados de equipos, así como materias primas, soluciones y registros que no aseguran que los resultados y conclusiones generados sean exactos, precisos y reproducibles. (↑)
- Insuficiente número de muestras para la clasificación de locales/métodos de muestreo inadecuados. (↑)
- Procedimientos inadecuados o inexistentes para el llenado con medio de cultivo.
- Insuficiente número de unidades durante el llenado con medio de cultivo.
- Llenado con medio de cultivo que no simula las operaciones reales de producción.
- No evaluación de la capacidad de los medios de cultivo para promover el crecimiento de un amplio espectro de microorganismos.
- Intervalo de tiempo (tiempo límite) entre la limpieza, esterilización y uso de los productos, materiales, contenedores y equipos no validado.
- Intervalo de tiempo entre el inicio de la producción y esterilización o filtración no validado.
- Procesos de producción complejos para los productos no críticos no validados.
- Registros de validación/recalificación inexistentes o incompletos.
- Áreas de almacenamiento y cámaras frías no calificadas.

Otras

- Equipamiento menor no calificado usado en la fabricación de productos no críticos.

4.14 Gestión de cambios

Mayores

- Cambios mayores no aprobados o no documentados en relación con los documentos maestros de producción. (↑)

- Cambios mayores en la producción o control de los productos no aprobados por el CECMED. (↑)
- Ausencia o insuficiente sistema de gestión de cambios.
- Cambios en la producción (formulación)/materiales de envase sin estudios de estabilidad.
- Cambios en los procedimientos de producción no validados/no disponibles.
- Cambios no clasificados, evaluados o tratados en correspondencia con el riesgo a la calidad que estos poseen.

4.15 Liberación de lotes

Críticas

- Lotes que no cumplen con el ensayo inicial de esterilidad que son liberados sobre la base de un segundo ensayo, sin realizar las investigaciones correspondientes.

Mayores

- Productos liberados sin la adecuada verificación de la documentación de producción y envase.

4.16 Manejo de no conformidades y productos no conformes

Críticas

- Productos terminados no conformes disponibles para la comercialización.

Mayores

- Materias primas con resultados fuera de especificación utilizadas en producción. (↑)
- Reproceso de lotes no conformes sin la aprobación previa de la unidad de calidad. (↑)
- Inexistencia/inadecuado registro e investigación de las desviaciones y no conformidades.

Otras

- Investigaciones de no conformidades no completadas en un tiempo oportuno.

4.17 Almacenamiento y distribución

Mayores

- No se garantizan de forma continua, las condiciones especiales de almacenamiento; no se monitorean ni registran. (↑)
- Cuarentena física y electrónica accesible a personal no autorizado.
- Cuarentena física no definida o no identificada adecuadamente o no respetada.
- Inexistencia de área o insuficientes precauciones para prevenir la contaminación o contaminación cruzada durante el muestreo de las materias primas.
- Contenedores muestreados no identificados.

- Cuarentena y prácticas de disposición inapropiadas que permiten que las unidades retiradas/rechazadas sean retornadas a la comercialización.
- Materias primas, productos en proceso, productos a granel y materiales de envase no mantenidos en cuarentena hasta que sean liberados por Control de la calidad.
- Procedimientos de las operaciones que pueden afectar la calidad de los productos, como la transportación, almacenamiento, entre otras, inexistentes o no aprobados por la unidad de calidad/procedimientos no implementados.
- Ausencia de registros de distribución primaria de productos terminados.
- Inadecuado etiquetado y almacenamiento de los materiales y productos rechazados que pudieran generar mezclas.
- Inexistente/inadecuada investigación de las desviaciones de las condiciones de almacenamiento o transportación.

4.18 Quejas/reclamaciones

Mayores

- Sistema inexistente o insuficiente para el manejo de las quejas/reclamaciones.

4.19 Retiro de productos

Críticas

- Ausencia de evidencias del cumplimiento de la retirada obligatoria de productos.

Mayores

- Ausencia de procedimiento para el retiro de productos, combinado con prácticas de distribución que podrían propiciar su inadecuado retiro (registros de distribución no disponibles o no mantenidos).
- Destrucción inadecuada de los medicamentos retirados, rechazados o vencidos y que puedan afectar la calidad, seguridad o eficacia de otros medicamentos o incidir sobre la seguridad de los trabajadores.

Otras

- Procedimiento de retiro incompleto.

4.20 Autoinspección y auditorías

Mayores

- Inexistencia de autoinspecciones/auditorías o de los programas.
- Registros de autoinspecciones/auditorías no mantenidos.

Otras

- Inadecuado programa de autoinspecciones/auditorías.
- Registros incompletos de autoinspecciones/auditorías.

- Calificación de auditores internos insuficiente o inexistente.

4.21 Acciones correctivas y preventivas

Mayores

- No toma de acciones correctivas/preventivas para no conformidades.
- Ausencia o inadecuado seguimiento a efectividad de acciones correctivas/preventivas.

4.22 Revisión de la calidad del producto

Mayores

- Actividad de revisión de la calidad del producto no implementada, incompleta o no realizada para todo el surtido comercializable.

Otras

- Revisión de la calidad del producto inexacta.
- Revisión de la calidad del producto que no considera los resultados de revisiones anteriores.

4.23 Seguridad integral

Otras

- Operarios de inspección de partículas y defectos no rotados durante toda la jornada, o sin control oftalmológico periódico.
- Chequeos médicos o inmunización del personal no realizados con la frecuencia establecida.

5. Control de cambios

- 5.1 Se modifican la estructura y los aspectos formales, según el PNO 07.003 "Forma y contenido de las disposiciones reguladoras", Edición 03.
- 5.2 Se hacen cambios en la redacción de algunos apartados para lograr mejor entendimiento.
- 5.3 Se amplían los objetivos del documento.
- 5.4 Se modifica el diagrama y la descripción del procedimiento para la clasificación de las no conformidades.
- 5.5 Se cambia el subtítulo Unidad de calidad por Sistema de calidad.
- 5.6 Se adicionan ejemplos de no conformidades relacionadas con Instalaciones, Producción, Documentación, Almacenamiento.
- 5.7 Se adiciona el capítulo Control de cambios.
- 5.8 Se actualiza la bibliografía utilizada para la elaboración del documento.

6. Bibliografía

- 6.1 An analysis of MHRA's annual GMP inspection deficiencies.

- <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-analysis-of-mhra-s-annual-gmp-inspection-deficiencies-report-0001>
- 6.2 Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública (CU). Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación. Resolución No. 02/2007. La Habana: CECMED, 2007. [citado 16 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reglamento>
- 6.3 Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles, Anexo 04 de la Regulación No. 16-2012 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Resolución No. 48/2011. La Habana: CECMED, 2011. [citado 16 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg.16-06>.
- 6.4 Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Directrices sobre Buenas Prácticas para la fabricación de productos farmacéuticos. Resolución No. 156/2012. La Habana: CECMED, 2012. [citado 16 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion>
- 6.5 Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Guía M 71-14 Clasificación de No Conformidades detectadas en inspecciones estatales de buenas prácticas a operaciones con medicamentos. Resolución No. 49/2014. La Habana: CECMED, 2014. [citado 16 de julio de 2021].
- 6.6 Therapeutic good Administration TGA (AU). GMP deficiencies. Available at: <https://www.tga.gov.au/gmp-deficinces>, 2017.
- 6.7 Health Canada. Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations. Guide-0023. 2018. <https://www.tga.gov.au/gmp-deficiencias>
- 6.8 NC-ISO 19011:2018 Directrices para la auditoría de los sistemas de gestión. 2018.
- 6.9 PIC/S. PI 040-1. Guidance on classification of GMP deficiencies. January 2019.
- 6.10 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fiftieth report. WHO Technical Report Series, No. 996. 2016. Annex 4. Guidance on good manufacturing practices: inspection report.

Lic. Humberto Ugarte Peñate
Dr. C. Celeste A. Sánchez González
M. Sc. Delia E. Garbey Laviellez
M. Sc. Miriam Bravo Vaillant
M. Sc. Verónica M. Ramírez Campos

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo coordinado por la Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios del CECMED integrado por:

Lic. Yadira Armas Camejo