

# AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS  
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,  
SUSCRIPCIÓN: [ambitor@cecmед.sld.cu](mailto:ambitor@cecmед.sld.cu)

JUNIO 2003 AÑO III

SUPLEMENTO ESPECIAL  
ISSN 1684-1832

**INFORMACIÓN A LOS LECTORES:** En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 42/2003. Guía para la clasificación de las No Conformidades detectadas en las Inspecciones Farmacéuticas Estatales.

REPUBLICA DE CUBA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA  
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS  
CECMED

**RESOLUCIÓN No. 42 / 2003**

**POR CUANTO:** Por la Resolución Ministerial No. 152 del 29 de Diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública y Director en funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

**POR CUANTO:** La Resolución No. 120 del 12 de agosto de 1994, del Ministerio de Salud Pública faculta al CECMED para emitir las regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio o recomendado que se requieran para el buen desempeño de la actividad de que es rector.

**POR CUANTO:** La Organización Mundial de la Salud recomienda que las desviaciones o incumplimientos de las Buenas Prácticas detectadas durante las inspecciones desarrolladas por las Autoridades Reguladoras de Medicamentos sean clasificadas.

**POR CUANTO:** En nuestro país se hace necesario la clasificación de las no conformidades, al mismo tiempo que se requiere uniformar los criterios de los inspectores del CECMED en la asignación del valor de éstas.

**POR TANTO:** En uso de las facultades que me están conferidas,

**RESUELVO:**

**PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor la Guía para la clasificación de las no conformidades detectadas en las Inspecciones Farmacéuticas Estatales que se anexa a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.

**SEGUNDO:** El presente documento es aplicable en las inspecciones farmacéuticas estatales desarrolladas por el CECMED y constituye una herramienta metodológica para la clasificación de las no conformidades que se detecten durante este proceso.

**TERCERO:** Comuníquese a cuanta persona natural y jurídica corresponda conocer de los dispuesto en la presente Resolución, publíquese en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

**CUARTO:** Archívese el original en el Archivo que obra en Aseguramiento de la Calidad y Regulaciones del CECMED.

DADA en el CECMED del Ministerio de Salud Pública en la Ciudad de La Habana a los 17 días del mes de Mayo del año 2003

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá  
**Director**

## CONTENIDO

GENERALIDADES .....	1
ALCANCE .....	1
TERMINOS Y DEFINICIONES.....	1
PROCEDIMIENTO .....	1
NO CONFORMIDADES CRÍTICAS.....	1
Instalaciones .....	1
Equipamiento .....	1
Personal.....	1
Limpieza y Desinfección / Higienización.....	1
Materias primas .....	1
Producción.....	1
Calidad .....	1
Producto terminado.....	1
Registros.....	1
Estabilidad .....	1
Productos estériles.....	1
NO CONFORMIDADES MAYORES.....	1
Instalaciones .....	1
Equipamiento .....	1
Personal.....	1
Limpieza y Desinfección / Higienización.....	1
Materias primas .....	2
Producción.....	2
Calidad .....	2
Material de envase.....	3
Producto terminado.....	3
Registros.....	3
Estabilidad .....	3
Productos estériles.....	3
OTRAS NO CONFORMIDADES .....	4
Instalaciones .....	4
Equipamiento .....	4
Personal.....	4
Limpieza y Desinfección / Higienización.....	4
Materias primas .....	4
Producción.....	4
Calidad .....	4
Material de envase.....	4
Registros.....	4
Estabilidad .....	4
Productos estériles.....	4
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	4

## **GENERALIDADES**

Durante el desarrollo de las Inspecciones Farmacéuticas Estatales, pueden detectarse por los inspectores desviaciones de las Regulaciones nacionales de medicamentos y de las Buenas Prácticas aplicables y vigentes, las cuales aparecen como no conformidades en los reportes de inspección y son la base para la recomendación del otorgamiento, mantenimiento o cancelación de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas (LSOF).

Como parte del proceso de evaluación de las condiciones de fabricación (o sea, del cumplimiento y aplicación de las Buenas Prácticas), las no conformidades son clasificadas teniendo en cuenta su naturaleza y extensión así como la categoría de los productos evaluados. Como es sabido, aquellas que pueden producir medicamentos no conformes o las que involucran fraude, adulteración o falsificación de productos y/o datos, pueden tener serias consecuencias para la organización inspeccionada, desde la toma de acciones correctivas urgentes hasta la suspensión (temporal o permanente) de la LSOF. Por ello es necesario que las no conformidades estén claramente definidas, sin ambigüedad y soportadas por las regulaciones aplicables y vigentes.

Este documento tiene como objetivo la clasificación de las no conformidades de acuerdo con el riesgo potencial inherente que éstas posean sobre la calidad, seguridad y eficacia de los productos así como sobre la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación. Constituye, además, otra vía para uniformar los criterios de los inspectores del CECMED en la asignación del valor de éstas.

Como parte del documento aparecen ejemplos de situaciones que constituyen no conformidades, clasificadas en las diferentes categorías, intentando no reflejarlas de forma compleja y exhaustiva. No conformidades adicionales serán incluidas o añadidas siempre y donde proceda.

## **ALCANCE**

El presente documento cubre todos aquellos productos que se destinan a la administración en el hombre con fines de prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien es administrado, para cuya fabricación se aplican normas de Buenas Prácticas.

## **TERMINOS Y DEFINICIONES**

A los efectos del presente documento se aplican las definiciones que a continuación se relacionan. Es posible que en otro contexto puedan tener significados diferentes.

### ***Desinfección:***

Proceso donde se emplea un agente antimicrobiano con el objetivo de destruir microorganismos que provocan infección.

### ***Higienización:***

Proceso donde se emplea un agente antimicrobiano con el objetivo de reducir la contaminación por microorganismos específicos en las áreas limpias.

### ***No conformidad:***

Incumplimiento de los requisitos especificados. Puede clasificarse en crítica, mayor u otra.

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

### ***No conformidad crítica:***

Aquella que produce o puede producir medicamentos no conformes, representando un riesgo significativo inmediato o latente para la salud o que involucra fraude, adulteración o falsificación de productos y/o datos. Puede influir negativamente en la calidad, seguridad o eficacia de los medicamentos y/o en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

### ***No conformidad mayor:***

Aquella que puede resultar en la producción de un medicamento que no cumpla la calidad demostrada en su autorización para la comercialización de forma consistente.

### ***Otra no conformidad:***

Aquella que no es clasificada como Crítica ni Mayor pero que indica un incumplimiento de las Buenas Prácticas.

### ***Producto biológico:***

Sustancia que se emplea para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (por ejemplo, citoquinas y hormonas), o del diagnóstico (anticuerpos) de ciertas enfermedades y que es obtenida a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc.

### ***Producto crítico:***

Producto donde se cumple uno o más de los siguientes criterios:

- Estrecha ventana terapéutica
- Alto riesgo de toxicidad
- Estéril
- Producto biológico<sup>1</sup>
- Proceso de producción complejo: proceso 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, acción prolongada, productos de acción retardada, productos estériles.

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

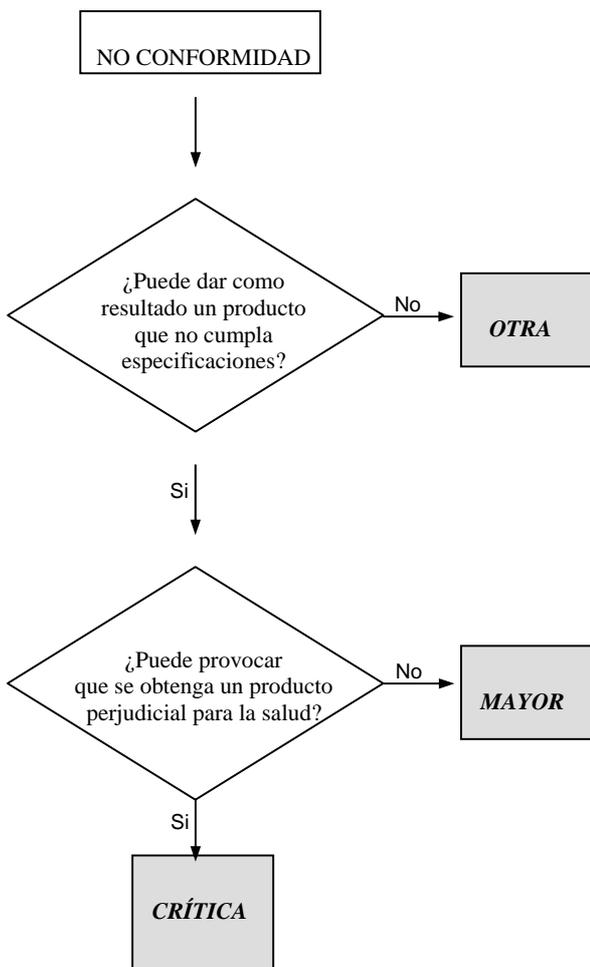
**Producto de alto riesgo:**

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.

<sup>1</sup> Los productos biológicos fueron incluidos en esta categoría teniendo en cuenta que, a diferencia de los productos farmacéuticos convencionales, que normalmente son producidos y controlados con el empleo de técnicas químicas y físicas reproducibles, los productos biológicos se obtienen empleando métodos que presentan una gran variabilidad intrínseca (cultivos de cepas de microorganismos y células eucariotas, extracción de sustancias a partir de tejidos biológicos, técnicas de ADN recombinante, técnicas de hibridomas y propagación de microorganismos en embriones o animales) así como controles que conllevan el uso de técnicas de análisis biológicas las cuales presentan mayor variabilidad que las determinaciones fisicoquímicas.

**PROCEDIMIENTO**

Para la clasificación de las no conformidades se seguirá el siguiente flujo:



La determinación de no conformidades críticas pueden tener como consecuencia la cancelación temporal o permanente de la Licencia y reclaman la atención y toma de acciones correctivas inmediatas y a corto plazo por parte de las entidades. Esta decisión podrá tenerse en cuenta también cuando sean señaladas o detectadas numerosas no conformidades ( lo cual indica que los procesos u operaciones no están controladas suficientemente) o cuando se mantengan o repitan no conformidades mayores que ya han sido identificadas en inspecciones anteriores, señalando que la entidad no ha implementado las acciones correctivas necesarias para evitar la recurrencia de tales desviaciones. No obstante, sobre la decisión final de cancelar o no la Licencia se valorará la implementación durante la inspección, por parte de las entidades, de las acciones necesarias para resolver la causa de cada no conformidad, siempre que exista la suficiente seguridad de que se previene la recurrencia de las mismas.

Ciertas no conformidades mayores, en dependencia del contexto, pueden ser evaluadas como críticas y en este documento están identificadas con una flecha (↑). En ocasiones numerosas deficiencias que por sí solas no constituyen una no conformidad mayor, cuando se agrupan si lo representan y por lo tanto podrá ser explicada y reportada como tal. Las no conformidades clasificadas como mayores en una inspección serán automáticamente tratadas como críticas en las inspecciones siguientes, mientras que las no conformidades clasificadas como otras serán tratadas como mayores en las inspecciones posteriores, pero nunca serán tratadas como críticas.

Es válido destacar que la clasificación o riesgo asignado a cada no conformidad estará en relación con la naturaleza y extensión de la desviación, así como con el número de su ocurrencia y la categoría de los productos evaluados.

A continuación relacionamos ejemplos de situaciones que constituyen no conformidades, por categoría:

## **NO CONFORMIDADES CRÍTICAS**

### **Instalaciones**

- Inexistencia de un sistema de ventilación y acondicionamiento del aire para eliminar los contaminantes del aire que puedan ser generados durante el proceso de fabricación.
- Funcionamiento inadecuado del sistema de ventilación y acondicionamiento del aire con evidencias de contaminación cruzada.
- Para los productos de alto riesgo, inadecuada segregación de las áreas de producción o muestreo de otras áreas de producción.

### **Equipamiento**

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

### **Personal**

- Individuos a cargo de Control de la Calidad o de la Producción de productos críticos que no estén calificados

de acuerdo con la educación, entrenamiento y experiencia Personal dentro de las áreas de producción en operación, para los productos de alto riesgo, sin el vestuario requerido.

### **Limpieza y Desinfección / Higienización**

- 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.

### **Materias primas**

- Falsificación o adulteración de los resultados analíticos.
- Materias primas no ensayadas (incluyendo el ensayo de identidad) para asegurar el cumplimiento de éstas con las especificaciones.

### **Producción**

- Fórmula Maestra no escrita y/o aprobada.
- Fórmula Maestra que muestre desviaciones o errores significativos en los cálculos.
- 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 envase.

### **Calidad**

- Calidad no constituye una unidad independiente, perdiendo poder real de decisión, con evidencias de que las decisiones de Calidad son tomadas frecuentemente por personal de Producción o la Dirección.

### **Producto terminado**

- Los productos no son analizados o ensayados antes de que sean liberados.
- Falsificación o adulteración de los resultados de los ensayos analíticos / falsificación del Certificado de Análisis.

### **Registros**

- Ausencia de registros de producción y control.
- Falsificación o adulteración de registros.

### **Estabilidad**

- Datos no disponibles sobre los estudios de estabilidad de vida de estante.
- Falsificación o adulteración de los datos de estabilidad / falsificación del Certificado de Análisis.

### **Productos estériles**

- Procedimientos de esterilización no validados.
- Pérdida de la validación de los procedimientos de esterilización.
- Los sistemas de agua purificada y agua para inyección no están validados con evidencia de conteos microbiológicos y de endotoxina que no cumplen especificaciones.

- La no realización de llenados con medio de cultivo como parte de la validación de las operaciones de llenado aséptico.
- Ausencia de controles ambientales.
- No monitoreo de microorganismos viables durante el llenado.
- Mantenimiento de las operaciones de llenado aséptico luego de resultados insatisfactorios en el llenado con medio de cultivo.
- 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.

## NO CONFORMIDADES MAYORES

### Instalaciones

- Malfuncionamiento del sistema de ventilación constituyendo una posible fuente de contaminación cruzada o de migración de productos entre las áreas de producción. (↑)
- No desarrollo de verificaciones periódicas y mantenimientos al sistema de ventilación y acondicionamiento del aire, incluyendo cambios de filtros, monitoreo de los diferenciales de presión. (↑)
- Sistemas de apoyo (sistema de calefacción, ventilación y acondicionamiento de aire, suministro de aire comprimido y gases en contacto con el producto, vapor puro, agua purificada, agua para inyección, vacío central, colección de polvos, etc.) no calificados.
- Temperatura y humedad no controlada o monitoreada donde sea necesario (por ejemplo, almacenamiento de productos a temperaturas que no han sido aprobadas por el CECMED)
- 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.
- 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 permitan una limpieza efectiva.
- Paredes porosas en las áreas de producción con evidencia de contaminación (enmohecimiento, manchas, polvo de producciones anteriores, etc.) (↑)
- Insuficiente espacio de producción que pueda permitir mezclas. (↑)
- Cuarentena física y electrónica accesible a personal no autorizado / Cuarentena física no definida e identificada adecuadamente y/o no respetada.
- Inexistencia de área y/o insuficientes precauciones para prevenir la contaminación y/o contaminación cruzada durante el muestreo de las materias primas.

### Equipamiento

- Equipamiento que no opera dentro de sus especificaciones. (↑)
- Equipamiento usado para operaciones complejas de producción no calificado. (↑)

- Equipamiento *Clean-In-Place* (CIP) no validado.
- Uniones a tanques para la producción de líquidos y semisólidos que no sean sanitarias.
- Almacenamiento del equipamiento no protegido de la contaminación. (↑)
- Equipamiento inapropiado para la producción: superficies porosas y no lavables / material que desprende partículas. (↑)
- Evidencia de contaminación de productos por materiales extraños tales como grasa, aceite, herrumbre y partículas provenientes de los equipos. (↑)
- Tanques, tolvas y otros equipos similares no protegidos o cubiertos.
- Ubicación del equipamiento que no previene la contaminación cruzada o posibles mezclas para operaciones que se desarrollan en áreas comunes. (↑)
- Sistema de agua purificada no mantenido u operado de forma que provea agua de calidad adecuada. (↑)
- Fugas en las uniones de equipos, tuberías, válvulas.
- Inexistencia de un programa de calibración para el equipamiento automático, mecánico, electrónico o de medición / ausencia de los registros.
- Inexistencia de los registros de uso del equipamiento.

### Personal

- 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 Control de la Calidad o de Producción a personal no suficientemente calificado.
- 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. Para productos críticos (↑)
- Ausencia o inadecuado programa de entrenamiento para el personal involucrado en la producción y control, con evidencias de insuficientes conocimientos de los procesos.
- No evaluación del entrenamiento y/o no mantenimiento de los registros. Para productos críticos (↑)
- Insuficiente entrenamiento y experiencia de los individuos responsables de las operaciones de envase.
- Requisitos de salud no definidos / incompletos.

### Limpieza y Desinfección / Higienización

- 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 y/o inexistencia de registros de limpieza.
- Carencia de Procedimientos Normalizados de Operación para el monitoreo microbiológico y ambiental, sin límites de acción para las áreas donde los productos susceptibles no estériles son fabricados.
- 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. (↑)

**Materias primas**

- Programa reducido de ensayos sin la adecuada evaluación y certificación del suministrador o proveedor.
- Agua usada en la formulación que no cumpla con especificaciones o no se corresponda con la declarada y aprobada en el Registro de Medicamentos.
- 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.
- Ensayos incompletos o no realizados.
- Especificaciones incompletas o inadecuadas.
- Especificaciones no aprobadas por Control de la Calidad.
- Métodos de ensayos no validados.
- Uso de ingredientes farmacéuticos activos después de la vigencia de los ensayos sin que hayan sido reensayados.
- Uso de excipientes después de la vigencia de los ensayos sin que hayan sido reensayados.
- No consideración de la estabilidad / no reensayo a intervalos apropiados cuando se requiera.
- 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.

**Producción**

- Fórmula Maestra preparada y verificada por personal no calificado.
- Procesos de producción complejos no validados. (↑)
- Estudios de validación y reportes para procesos de producción complejos incompletos (pérdida de la evaluación / aprobación) (↑)
- Cambios en los procedimientos de producción que no han sido validados / no disponibles.
- Inadecuado chequeo de materiales que entran a Producción.
- Ausencia de procedimiento para la manipulación de materiales y productos.
- Procesos de producción complejos para los productos no críticos no validados.
- 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 que no han sido aprobados por el CECMED en el Registro Sanitario. (↑)
- Desviaciones de las instrucciones y/o procedimientos durante la producción no documentadas y/o no aprobadas por Calidad.
- Discrepancias en el rendimiento o reconciliación de la producción y envase no investigadas.
- Delimitación entre la producción y el envase de los diferentes productos, no cubiertos por un procedimiento y no documentado.
- Chequeos no regulares de los instrumentos de medición / ausencia de registros.
- Pérdida de la identificación de los materiales en proceso y locales de producción resultando una alta probabilidad de mezclas. (↑)

- Inadecuado etiquetado y almacenamiento de los materiales y productos rechazados que pudiera generar mezclas. (↑)
- Materias primas, productos en proceso, graneles y materiales de envase no mantenidos en CUARENTENA hasta que sean liberados por Control de la Calidad.
- Materias primas, productos en proceso, graneles y materiales de envase usados en Producción que no han sido previamente aprobados por Control de la Calidad. (↑)
- Etiquetado inadecuado o erróneo de las materias primas, productos en proceso, graneles y materiales de envase.
- Materias primas no dispensadas por personal calificado, según se describe en los procedimientos.
- Fórmula maestra incompleta o que presente inexactitudes en las operaciones de producción.
- Cambios en el tamaño del lote no preparados y/o verificados por personal calificado.
- Combinación de lotes sin la aprobación 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.
- 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 por parte de Control de la Calidad de los contenedores dañados.
- Ordenes de producción y envase con información incompleta y errónea.
- No conciliación de los materiales de envase impresos emitidos y/o despachados, utilizados, rechazados, devueltos y destruidos.
- 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.

**Calidad**

- Inadecuadas instalaciones, personal y equipos de ensayo
- Pérdida del poder de entrar a las áreas de Producción. (↑)
- Ausencia de procedimientos aprobados y disponibles para el muestreo, inspección, ensayo y liberación de los materiales.
- Contenedores con las muestras sin identificación.
- Productos fabricados disponibles para la venta sin que hayan sido aprobados por Calidad. (↑)
- Productos liberados sin la adecuada verificación de la documentación de producción y envase.
- Inexistencia / inadecuado registro e investigación de las desviaciones y no conformidades.
- Materias primas y materiales de envase usados en Producción sin la aprobación previa de Control de la Calidad. (↑)
- Lotes rechazados reprocesados sin la aprobación de Calidad. (↑)
- Carencia de sistema para el manejo de las quejas, retorno de productos o condiciones de transportación.
- Procedimientos de las operaciones que pueden afectar la calidad de los productos, como la transportación,

almacenamiento, etc. no aprobados por Calidad / procedimientos no implementados.

- Decisiones de Calidad no autenticadas mediante firma y fecha.
- Ausencia de sistema para el control de cambios.
- Falta de sistema que asegure que los ensayos han sido desarrollados por un laboratorio competente.
- Inadecuada calificación, operación, calibración y mantenimiento de equipos, materias primas, soluciones y registros que no aseguran que los resultados y conclusiones generados sean exactos, precisos y reproducibles. (↑)
- Carencia o inadecuado Programa de autoinspección / Programa no dirigido a todas las secciones aplicables de las Buenas Prácticas / Registros incompletos o no mantenidos.
- 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 producción, análisis y servicios por contrato.
- Retiro:
  - Ausencia de procedimiento para el retiro de productos, combinado con prácticas de distribución que podrían no permitir el adecuado retiro de estos (registros de distribución no disponibles o no mantenidos)
  - Procedimiento de retiro incompleto.
  - Cuarentena y prácticas de disposición inapropiadas que permiten que las unidades retiradas / rechazadas sean retornadas a la venta.

#### Material de envase

- Programa reducido de ensayos sin la adecuada evaluación y certificación del suministrador o proveedor.
- Ausencia de ensayos para el material de envase.
- Especificaciones no aprobadas por Control de la Calidad.
- La no realización del ensayo de Identidad después de la Recepción.

#### Producto terminado

- Productos no conformes disponibles para la venta sin la aprobación previa adecuada. (↑)
- Especificaciones incompletas o inadecuadas.
- Especificaciones no aprobadas por Control de la Calidad.
- Ensayos incompletos o no realizados.
- Métodos de ensayos no validados.
- Inexistencia de política de conservar muestras de retención.

#### Registros

- 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 (no trazabilidad del producto)
- Documentación sobre los suministradores no disponible a tiempo.

#### Estabilidad

- Número insuficiente de lotes y de datos (a temperatura de conservación o en condiciones aceleradas) para el establecimiento del período de validez.
- La no toma de acciones con datos que muestran que los productos no reúnen especificaciones antes de la fecha de vencimiento.
- Inexistencia de un programa continuo de estabilidad / datos de estabilidad no disponibles.
- Cambios en la producción (formulación) / materiales de envase sin estudios de estabilidad.
- Métodos de ensayo no validados.

#### Productos estériles

- Productos de base acuosa no sujetos a esterilización terminal por vapor sin la adecuada justificación y/o aprobación en el Registro Sanitario del Medicamento.
- Clasificación inadecuada de las áreas de procesamiento / operaciones de llenado. (↑)
- Áreas de procesamiento aséptico con presión negativa en relación con áreas limpias C y D. Áreas de clasificación C y D con presión negativa en relación con áreas adyacentes no clasificadas. (↑)
- Insuficiente número de muestras para la clasificación de locales / métodos de muestreo inadecuados. (↑)
- Controles ambientales insuficientes / insuficiente monitoreo de microorganismos viables durante el llenado. (↑)
- Instalaciones y equipamiento no diseñadas y/o mantenidas para minimizar la contaminación / generación de partículas. (↑)
- Inadecuado mantenimiento del sistema de agua purificada y agua para inyección.
- No revalidación de los sistemas de agua purificada y agua para inyección cuando se requiera.
- Inadecuada formación y/o entrenamiento del personal.
- Prácticas de vestuario inadecuadas para el trabajo en áreas limpias.
- Programa de higienización incompleto o inadecuado.
- Procedimientos, prácticas y precauciones inadecuados para minimizar la contaminación o prevenir las mezclas. (↑)
- Intervalo de tiempo (tiempo límite) entre la limpieza, esterilización y uso de los productos, materiales y equipos no validado.
- Carga microbiana (biocarga) inicial no evaluada antes de la esterilización.
- Intervalo de tiempo entre el inicio de la producción y esterilización o filtración no validado.
- 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 el crecimiento de un amplio espectro de microorganismos.
- Falsificación de los resultados del llenado con medio de cultivo.
- No realizar el ensayos de hermeticidad para las ampulas.

- Cantidad de muestras para el ensayo de esterilidad no representativas del lote completo y/o insuficiente número de unidades.
- Productos que son esterilizados en momentos diferentes que no sean considerados como lotes independientes para los ensayos de esterilidad.
- Agua para inyección usada en la preparación de parenterales que no es testada en cuanto a endotoxinas.
- Agua para inyección usada en enjuagues finales de componentes y contenedores usados en la producción de parenterales que no es testada en cuanto a endotoxinas.
- No realizar prueba de integridad al filtro de la filtración esterilizante.
- Gases que no pasan a través de un filtro esterilizador.
- Inspección inadecuada de partículas y defectos.

## OTRAS NO CONFORMIDADES

### Instalaciones

- 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 e inspección.
- Actividades no relacionadas con la producción que se desarrollen dentro de estos locales.
- Locales de descanso, cambio y lavado del personal inadecuados.
- Insuficiente distancia entre equipos y paredes que no permiten una limpieza efectiva.

### Equipamiento

- 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 identificados como tal.

### Personal

- Inexistencia de organigrama.
- Línea de sucesión de mandos no definida.
- Programa de higiene y salud del personal no adecuadamente implementado o seguido.

### Limpieza y Desinfección / Higienización

- 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 algunas áreas de producción y equipos.

### Materias primas

- Inexistencia de política de conservar muestras de retención.

### Producción

- Procedimiento incompleto para la manipulación de materiales y productos.
- Acceso a las áreas de Producción no restringido al personal autorizado.
- Inadecuado chequeo de los materiales de entrada.
- Procedimientos incompletos para las operaciones de envase.
- Retorno de producto muestreado a la línea de envase.
- Áreas no identificadas.
- Inadecuada segregación de material de envase desactualizado u obsoleto.

### Calidad

- Cantidad insuficiente de muestras de retención de productos terminados e ingredientes farmacéuticos activos.
- Inadecuadas condiciones de almacenamiento de las muestras de retención.
- Validación incompleta de los métodos de ensayo.
- Contenedores con las muestras que no son adecuadamente identificadas.

### Material de envase

- Ensayos incompletos.
- Especificaciones incompletas o inadecuadas.
- Muestreo, ensayo y liberación de diferentes lotes de un mismo material de envase como un lote único si son recibidos en una misma partida.

### Registros

- Planos y especificaciones de las instalaciones de producción incompletos.
- Documentación incompleta sobre el personal supervisor.
- Insuficiente período de conservación de los registros.

### Estabilidad

- Insuficiente número de lotes en el programa continuo de estabilidad.
- Cantidades insuficientes de muestras para la realización de todos los ensayos.
- No seguimiento del programa aprobado.

### Productos estériles

- Vapor usado para la esterilización no monitoreado para asegurar su calidad y la ausencia de aditivos.
- Inadecuado control del número máximo permisible de personal dentro de áreas limpias y asépticas.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anexo 04 “Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles” de la Regulación No. 16-2000 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos”. CECMED. 2003.
- Anexo II- Classificação e Critérios de Avaliação para os Itens do Roteiro de Inspeção para as Empresas Fabricantes de Medicamentos, Resolução RDC nº 134. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 13 de julho de 2001.

- 
- BVK 090-1 Standard Operating Procedure "Ranking – System for Deficiencies". Swiss Federal Office of Public Health. 1999.
  - Classification of Deficiencies (medicinal product manufacturers). Therapeutic Goods Administration, Australia. 2002.
  - Glosario de Medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud. 1999.
  - Good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 822)
  - Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 823)
  - Guide-0023 "Risk Classification of GMP Observations". Health Products and Food Branch, Health Canada. 2003 (Draft).
  - MERCOSUR/GMC/Resolución N° 14/96 Verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control en Establecimientos de la Industria Farmacéutica.
  - Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Volume 2: Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 1999.
  - Quality systems requirements for national good manufacturing practices inspectorates. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth Report. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 8 (WHO Technical Report Series, No. 902)
  - Resolución Ministerial No. 167 Directrices sobre Buenas Prácticas para la fabricación de productos farmacéuticos", MINSAP - CECMED. 2000.
  - Resolución No. 01/2002 "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas", Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública – CECMED. 2002.

#### Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: [cecmec@cecmec.sld.cu](mailto:cecmec@cecmec.sld.cu)

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

CECMED