

ÁMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 12/06/2014

AÑO XV

NÚMERO: 00-217

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.sld.cu

ISSN 1684-1832

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

RESOLUCIÓN No. 44/2014: Ratifica la condición de laboratorio acreditado en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico a las instalaciones del Centro de Toxicología Experimental 1

RESOLUCIÓN No. 47/2014..... 2

Regulación G 72-14 "Principios y política de las Buenas Prácticas Regulatorias cubanas"..... 3

RESOLUCIÓN No. 48/2014: Otorga la Licencia Sanitaria de Fabricación No. 001-14-10 al Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) para todas las etapas de la fabricación de diagnosticadores relacionados con el Sistema DIRAMIC..... 6

RESOLUCIÓN No. 49/2014: Aprueba y pone en vigor la Guía M 71-14 "Clasificación de no conformidades detectadas en inspecciones estatales de buenas prácticas a operaciones con medicamentos", la que se adjunta a la presente resolución y forma parte integrante de la misma. 7

GUÍA M-71-14. Clasificación de no conformidades detectadas en inspecciones estatales de Buenas Prácticas a operaciones con medicamentos. 8

GENERALIDADES..... 8

TÉRMINOS Y DEFINICIONES 9

PROCEDIMIENTO 9

EJEMPLOS DE NO CONFORMIDADES 9

Unidad de calidad..... 10

Personal..... 10

Instalaciones..... 10

Equipos 11

Agua de uso farmacéutico 11

Sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado (CVAA) y otros sistemas críticos..... 11

Materiales..... 11

Documentación 12

Limpieza e higiene 12

Producción 12

Control de la calidad 13

Contratación..... 14

Gestión de cambios 14

Liberación de lotes 14

Manejo de no conformidades y productos no conformes 14

Almacenamiento y distribución..... 14

Quejas/reclamaciones..... 15

Retiro de productos 15

Autoinspección y auditorías 15

Acciones correctivas y preventivas 15

Revisión de la calidad del producto..... 15

Seguridad integral 15

BIBLIOGRAFÍA 15

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

RESOLUCIÓN No. 44/2014

POR CUANTO: Por Resolución No 263 de fecha 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionan se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013 del Ministerio de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014 se aprobó y puso en vigor por el Ministro de Salud Pública la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispone en su RESUELVO SEGUNDO apartados 14 y 15 que consisten en "realizar la inspección estatal a productos y servicios para la salud humana" así como certificar el cumplimiento

de Buenas Prácticas" respectivamente, así como en el 16 regular la aplicación de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínicos a las entidades que realizan ensayos con animales de experimentación."

POR CUANTO: Por Resolución No 15 de fecha 4 de marzo del año 2014, el que resuelve aprobó y puso en vigor la Regulación M 68-13 "Programa Nacional de Verificación de la conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico (BPL)" en relación con la Regulación 39-04 "Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental" aprobada por el Director del BRPS por la Resolución No. 9 de fecha 23 de diciembre del año 2004, en que se definió que es un plan específico establecido por el CECMED para verificar mediante inspecciones y verificaciones de estudio, el cumplimiento de las BPL.

POR CUANTO: Teniendo en cuenta que durante la inspección realizada a las Instalaciones de Ensayo en el Centro de Toxicología Experimental (CETEX) del CENPALAB entre los días 13 al 17 de enero del año 2014, se verificó el cumplimiento de aspectos establecidos en las regulaciones antes mencionadas.

POR CUANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas

RESUELVO

PRIMERO: Ratificar la condición de laboratorio acreditado en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico a las instalaciones del CETEX para los siguientes ensayos:

- Ensayos de toxicidad en roedores: Ensayos de Toxicidad aguda, Ensayo de Clasificación, Toxicidad a dosis repetida por vía oral y parenteral en ratas y ratones (14, 28 y 90 días).
- Ensayos de evaluación del potencial mutagénico Micronúcleos en médula ósea de ratón, Morfología de la cabeza del espermatozoide en ratón. Aberraciones cromosómicas en médula ósea de rata.
- Otros ensayos de seguridad: Sensibilización cutánea, irritabilidad dérmica y oftálmica en conejos.
- Ensayos de ecotoxicología: Toxicidad aguda en peces, Toxicidad aguda por contacto en abejas, Toxicidad aguda en lombriz de tierra.
- Toxicidad/Patogenicidad de plaguicidas microbianos por vía oral, pulmonar, dérmica y endovenosa.

SEGUNDO: Acreditar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico en la ejecución de los ensayos de toxicidad a dosis repetida por vía oral y parenteral durante 6 meses en ratas y ratones.

TERCERO: La presente certificación es válida durante 3 años a partir de la fecha de emisión.

CUARTO: Emítase el certificado de Ensayos Certificados.

CUARTO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

QUINTO: Las discrepancias que surjan se solucionarán de acuerdo con las disposiciones emitidas por el CECMED para ese fin sobre "Quejas, Reclamaciones y Reconsideración de Decisiones Reguladoras" y otras vigentes en dependencia de la naturaleza del asunto.

SEXTO: El solicitante, titular u otro interesado, inconforme con alguna decisión final o sanción aplicada por el CECMED, podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa instancia al efecto, con la posibilidad de instar a la Reconsideración de decisiones reguladoras ante el CECMED previamente o directamente al Ministro por estimar que la primera no procede.

COMUNÍQUESE a los fabricantes y esterilizadores de equipos médicos, al Sistema Nacional de Salud, así como a los directivos del CECMED.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro, desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 19 días del mes de mayo del año 2014.

"Año 56 de la Revolución".

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

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

RESOLUCIÓN No. 47/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha de 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionan se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el

que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, del Ministerio de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED, que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, se aprobó y puso en vigor por el Ministro de Salud Pública la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispone en su RESUELVO SEGUNDO apartado 1 que tiene entre otras, la función de “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 y en el apartado 2 la de “participar en la formulación de las políticas, iniciativas legislativas y normativas en las materias del alcance de su competencia”.

POR CUANTO: Por Resolución No. 5 de fecha 28 de agosto del 2002, del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, se aprobó y puso en vigor la primera edición de las Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas, las cuales estuvieron dirigidas a establecer las prácticas a seguir por el CECMED como Autoridad Regulatoria Nacional en materia de Medicamentos y Diagnosticadores en su gestión para todos los procesos y servicios asociados al desempeño de su misión de aseguramiento de productos con calidad, seguridad y eficacia, tanto de carácter normativo como en sus operaciones ejecutivas.

POR CUANTO: El entorno del CECMED, del país y del contexto internacional para la regulación de medicamentos ha evolucionado notablemente ya que muchos objetivos fueron alcanzados, nuevos retos se imponen y se han modificado las estructuras de las autoridades en Cuba, siendo significativo a estos efectos la fusión en una sola entidad a la que se refiere el PRIMER POR CUANTO, lográndose un alcance ampliado para regular todo lo relacionado con el control sobre medicamentos diagnosticadores, equipos y dispositivos médicos.

POR CUANTO: Todo ello hace imperativa la necesidad de ampliar el enfoque de las Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas vigentes y de complementarlas en cuanto a sus principios y política, así como de actualizar su enfoque conforme los avances posteriores a su promulgación, garantizando que se mantengan como aceleradoras del proceso de mejora continua del desempeño del CECMED que favorezcan el cumplimiento de su misión y que contribuyan a perfeccionar los elementos claves del sistema de regulación funcional que el mismo administra.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor los "Principios y Política del CECMED para las Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas".

SEGUNDO: Modificar y ampliar el alcance de la Resolución No. 5 de fecha 28 de agosto del año 2002 del BRPS, a los efectos de complementar su contenido con lo resuelto en la presente Resolución.

TERCERO: Dejar sin efecto toda disposición de igual o inferior jerarquía que se oponga al cumplimiento de lo establecido en este acto.

CUARTO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su publicación.

COMUNÍQUESE a los directivos del CECMED, del MINSAP y a cuantas personas naturales y jurídicas proceda.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 30 días del mes de mayo del año 2014.

“Año 56 de la Revolución”.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

Regulación G 72-14 “Principios y política de las Buenas Prácticas Regulatorias cubanas”.

1. Generalidades

La primera edición de las Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas (BPRC) fue publicada en el año 2002 con la aprobación del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, del Ministerio de Salud Pública y estuvieron dirigidas a establecer las prácticas a seguir por la Autoridad Regulatoria Nacional de entonces en materia de Medicamentos y Diagnosticadores, el Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, en su gestión para todos los procesos y servicios asociados al desempeño de su misión de aseguramiento de productos con calidad seguridad y eficacia, tanto de carácter normativo como de sus operaciones ejecutivas. Estas BPRC fueron estructuradas como un conjunto de requisitos y disposiciones enfocados a la competencia para garantizar el oportuno desarrollo de la regulación y el control sanitario de los productos farmacéuticos y diagnosticadores en Cuba, marcando los objetivos de trabajo así como las principales metas que debía alcanzar el centro en esta materia.

A más de 11 años de promulgadas e implementadas, muchos objetivos fueron alcanzados, el entorno del país y del contexto internacional para la regulación de medicamentos ha evolucionado notablemente; se han modificado las estructuras de las autoridades regulatorias

nacionales cubanas, resultando significativa a estos efectos la fusión en una sola entidad del Buró Regulatorio de Protección para la Salud, del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y del que fuera Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos, bajo el nombre de “Centro para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en su forma abreviada CECMED, ahora con un nuevo alcance como su nombre lo indica. Nuevos retos se imponen también en materia de regulación de estos productos y de otras tecnologías de salud.

Entre los eventos relevantes que han revolucionado las prácticas para la reglamentación y el control por las autoridades nacionales, que hacen recomendable la elevación de los estándares y marcan pautas y nuevos “puntos de referencia” se encuentran:

- El impacto del proceso de fortalecimiento de la capacidad reguladora para medicamentos, vacunas y equipos médicos que desarrollan la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de Salud (OPS), constituye un motor impulsor de las mejores prácticas y asume el permanente perfeccionamiento de las metodologías e indicadores para la medición del desempeño, ligados o no a los procesos de precalificación de medicamentos que se realiza bajo el liderazgo de ambas instituciones;
- La identificación por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) de las “Autoridades reguladoras exigentes”;
- La evaluación y declaración por la OPS de las Autoridades de referencia de la región de las Américas, entre las cuales se encuentra el CECMED;
- La incorporación de la Ciencia Reguladora a las estrategias y políticas de autoridades de vanguardia para atemperar su misión de protección y promoción de la salud con los nuevos avances científicos, contribuyendo a acelerar la conversión de las innovaciones en medicamentos y equipos médicos más seguros y efectivos;
- Los crecientes procesos de integración y convergencia internacional entre autoridades en la regulación de medicamentos y equipos médicos, tales como la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF);
- Los avances en las conferencias globales de equipos médicos para la convergencia y armonización de los requisitos reguladores de cada país y del Grupo de Trabajo en Armonización Global, continuado por el Fórum Regulatorio Internacional de Equipos Médicos (IMDRF por sus siglas en inglés).
- El proceso de fortalecimiento del Programa Regulatorio de Equipos Médicos, el constante perfeccionamiento de su sistema regulador y en particular del Reglamento para la Evaluación y el Control Estatal de Equipos Médicos vigente;
- El desarrollo alcanzado por el Sistema Nacional de Salud cubano y la introducción por el mismo de tecnologías de avanzada.

En su papel de aceleradoras del proceso de mejora continua del desempeño del CECMED, las BPRC favorecen el cumplimiento de su misión, así como el perfeccionamiento de elementos claves del sistema de regulación funcional que el mismo administra, siendo aplicables a todo su personal y prácticas de trabajo.

Todo ello hace necesario ampliar y actualizar el enfoque de las BPRC en cuanto a sus principios y política, así como a los avances posteriores a su promulgación, lo que constituye el objetivo de esta regulación.

Está dirigida al CECMED, los directivos del MINSAP, a las entidades reguladas por el CECMED y destinada al conocimiento del público en general.

2 Términos y Definiciones.

A los efectos de esta regulación los términos que se relacionan tienen el siguiente significado:

2.1 Claridad. Los procesos y requerimientos reguladores se redactan con lenguaje sencillo, comprensible, asequible y en términos aplicables, lo que permite alcanzar el objetivo regulador de manera simple.

2.2 Efectividad. La cualidad del diseño de la regulación permite que sean alcanzados los resultados de la política deseada.

2.3 Eficiencia. Las autoridades solamente adoptan y mantienen aquellas regulaciones cuyo costo a la sociedad se justifica por los beneficios que le aportan y que alcanzan los objetivos propuestos al más bajo costo, tomando en cuenta enfoques de regulación alternativos.

2.4 Equidad. Se refiere a la justeza e imparcialidad de la regulación y al tratamiento equitativo para los que afecta. Implica un diseño equilibrado de las normas, obligaciones y sanciones que permita que estas puedan aplicarse de manera imparcial y consistente, que situaciones similares se puedan tratar de manera similar y que los procesos y procedimientos del sistema regulador brinden confianza.

2.5 Predictibilidad. Sistema regulador predecible: Sistema con un claro marco regulador, con procedimientos fácilmente accesibles a los regulados y al público, con regulaciones justas, basadas en evidencias científicas e implementadas consistentemente y con uniformidad en las decisiones.

2.6 Proporcionalidad. Sistema regulador proporcional: Sistema basado en la administración del riesgo, que ubica controles, acciones y medidas en relación con el riesgo que los productos y procesos representan para la salud, por lo que presta mayor atención a los que poseen un mayor riesgo intrínseco y con ello notables peligros potenciales a la salud pública.

2.7 Reactividad. Sistema regulador reactivo: Se refiere a la capacidad del sistema de modificar rápidamente sus políticas y de responder ágilmente a una crisis para minimizar los posibles efectos adversos sobre la salud.

2.8 Transparencia: Políticas y procedimientos definidos, escritos y publicados, así como suministro de información sobre los motivos que originan las decisiones de las

Autoridades Reguladoras a las partes interesadas. Es aplicable también al proceso de construcción de las regulaciones, el cual debe realizarse con pleno conocimiento y participación de las partes involucradas, para lo que se incluye la consulta pública.

3. Política y principios de las BPRC.

El CECMED desarrollará sus regulaciones, guías, procedimientos y revisará y actualizará sus prácticas de regulación tomando como referencia la adhesión a los preceptos existentes de otros enfoques que le permitan al Sistema Regulador que administra, incorporar bases que eleven sus prácticas a niveles superiores, capaces de dar respuesta a las necesidades nacionales e internacionales en el campo de su competencia.

a) Reactividad. Llevará a cabo acciones tendientes a incrementar la reactividad reguladora, evaluando sistemáticamente los resultados y el desempeño para modificar y perfeccionar el marco regulador de forma que disponga de un mayor número de elementos que le permitan aumentar su capacidad de:

- Comprender e incorporar las novedades y cambios científicos y tecnológicos;
- Identificar alertas tempranas de riesgos para la salud;
- Lidar con situaciones de emergencia y peligro;
- Contar con herramientas específicas de evaluación de impacto;
- Mantener una efectiva colaboración con académicos y la industria regulada.

b) Predictibilidad. La predictibilidad es importante para promover la innovación, reducir los costos, la ineficiencia y las demoras. Para ello se desarrollarán mecanismos que le permitan reforzar sus posibilidades de:

- Garantizar que se regule tomando en consideración la evidencia científica;
- Implementar consistentemente la regulación, garantizando así que se apliquen los mismos estándares y criterios en situaciones similares;
- Evitar la toma de decisiones arbitrarias o imparciales;
- Asegurar que toda la información necesaria para los regulados y el público se encuentre públicamente disponible;
- Proporcionar información clara, de fácil comprensión y libre de ambigüedades.

c) Proporcionalidad. Establecerá el criterio de gestión de riesgo para todas sus actividades reglamentarias y de fiscalización, con actividades tendientes a:

- Preparar al personal en la percepción de riesgo y hacer un uso más eficiente de los recursos, dirigiéndolos hacia donde son más necesarios;
- Clasificar productos y procesos de acuerdo con su riesgo, identificar las dianas más sensibles y los puntos críticos;
- Monitorear con mayor intensidad los productos y procesos que representen un mayor riesgo para la salud;
- Promover y publicar los resultados y prácticas relevantes para fomentar el desarrollo de la gestión de riesgo dentro y fuera del CECMED;
- Dictar medidas sanitarias y sancionadoras proporcionales al riesgo al que van dirigidas.

d) Transparencia. Este es uno de los principios de las BPRC que mantiene toda su vigencia. Esta política ratifica los elementos de transparencia vigentes y estimula la ampliación de los mismos mediante prácticas que permitan:

- Desarrollar la política de comunicación y mecanismos para la difusión de la información en formato impreso, digital u otros medios que permitan su oportuna consulta en cualquier situación;
- Incrementar la visibilidad de la reglamentación en el ámbito internacional mediante la publicación en idioma inglés de los materiales;
- Colocar información sobre la regulación cubana y su impacto en plataformas y redes internacionales para que pueda llegar a un mayor número de interesados y se convierta en una herramienta más para la convergencia reguladora.

e) Enfoque sistémico. La calidad, seguridad y eficacia asegurada por las funciones del CECMED, estarán enfocadas y reguladas como sistema, de manera integral y armónica conforme la etapa del ciclo de vida de los productos de que se trate y los procesos involucrados.

f) Rendición de cuentas. El CECMED publicará los resultados de toda su gestión mediante informes públicos al menos en períodos anuales.

g) Cooperación internacional con autoridades homólogas. Tomando en cuenta que en el país un elevado por ciento de productos farmacéuticos, diagnosticadores, equipos y dispositivos médicos de uso humano se importa y exporta; que su transportación transcurre a través de complejas cadenas internacionales de suministro, que vivimos en un mundo de mercados globalizados donde las responsabilidades reguladoras se comparten sin que una agencia por sí sola sea capaz de garantizar la seguridad sobre ellos sino que se requiere de una acción global, el CECMED incrementará sus acciones internacionales enfocadas a participar en:

- grupos de trabajo, redes de cooperación técnica, de intercambio de información (comunicación) y otros con agencias homólogas y organismos internacionales, entre ellas reuniones regionales con las autoridades funcionales, competentes y de referencia;
- eventos de cooperación reguladora;
- redes y plataformas en pro de la convergencia, reconocimiento mutuo y otras formas de armonizar enfoques;
- programas de intercambio de expertos y de formación de capacidades reguladoras y técnicas, tanto para el capital humano como para el apoyo a las transferencias de tecnologías;
- el desarrollo de normas y estándares nacionales e internacionales para los productos que son objeto de regulación.

h) Fortalecimiento de las decisiones basadas en la Ciencia Reguladora, para lo cual debe:

- Identificar los campos científicos en los que se requiere la preparación del personal en función de elevar su capacidad de acompañar los procesos de innovación;

- Desplegar una colaboración efectiva con los académicos y con la industria regulada, como fuentes teóricas y prácticas;
- Desarrollar herramientas para la asimilación de los progresos científicos a su accionar;
- Evaluar sistemáticamente los procesos de reglamentación, control, revisión y toma de decisiones para garantizar que las consideraciones reguladoras formen un componente integral de la planificación de la investigación biomédica;
- Garantizar que en los procesos de reglamentación se integren los elementos actualizados de la ciencia en general y de la ciencia reguladora en particular.

4. Reglamentación y sistema de regulación de medicamentos, diagnosticadores, equipos y dispositivos médicos.

En el cumplimiento de su misión de “Promover y proteger la salud de la población mediante un sistema de regulación, fiscalización y vigilancia sanitaria eficaz y transparente, que asegure medicamentos, equipos y dispositivos médicos, servicios y otros productos para la salud con seguridad, eficacia y calidad”, el CECMED fortalecerá su capacidad institucional para la gestión de la regulación, así como las bases jurídicas necesarias que permitan su consolidación como autoridad sanitaria y la realización de sus funciones con el respaldo jurídico requerido. Con este fin:

- Mejorará el marco normativo y legal. Establecerá 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 e internacional.
- Participará en la formulación de las políticas, iniciativas legislativas y normativas en las materias al alcance de su competencia.
- Trabajarán en el perfeccionamiento y actualización de su base reglamentaria y metodológica como autoridad y para cada una de sus funciones. Particular atención se brindará a la eficiencia, al análisis riesgo/beneficio y al costo/efectividad.
- Fortalecerá los dispositivos disponibles para brindar respuesta reguladora a las situaciones de crisis y emergencias.
- Fomentará su liderazgo en la gestión de riesgo. Incrementará y desarrollará el enfoque de riesgo para las actividades de control.
- Incorporará mejoras al diseño institucional y la política reguladora.
- Intensificará la evaluación del impacto en la sociedad de los resultados de la reglamentación y el control del CECMED.
- Homologará sus prácticas con las mejores prácticas internacionales.
- Empleará la evaluación de la capacidad reguladora y del desempeño para el fortalecimiento de las Buenas Prácticas Reguladoras.

5. Referencias Bibliográficas.

5.1 Buró Regulatorio de Protección de la Salud. Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas. Resolución No. 05 del 28 de agosto de 2002. [Consultado 11 de Noviembre de

2013]. Disponible en: http://www.cecmmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/Res/Res_BR PS-05-02.pdf.

5.2 CECMED. Anexo No. 01 de las Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas. Información Pública que debe suministrar el CECMED. Particularidades del resumen de las Características de un producto con comercialización autorizada. Resolución No. 84 del 28 de agosto de 2006. [Consultado 11 de Noviembre de 2013]. Disponible en: http://www.cecmmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/Res/Res_CECMED-84-06.pdf.

5.3 FDA. Ciencia Reguladora. [Consultado 11 de Noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/>.

5.4 IMDRF. International Medical Device Regulators Forum. [Consultado 11 de Noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.imdrf.org/>.

5.5 Procedimientos de la VII Conferencia de la Red Panamericana de la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Canadá, septiembre de 2013. [Consultado 11 de Noviembre de 2013]. Disponible en: http://www.paho.org/Hq/index.php?option=com_content&view=article&id=846_9:vii-conference-pan-american-network-drug-regulatory-harmonization-cpandrh&Itemid=1685&lang=es.

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

RESOLUCIÓN No. 48/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo del año 2011 del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011 del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionan se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, del Ministerio de Economía y

Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED, que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 34 de fecha 16 de abril del año 2003, del Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se puso en vigor el "Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias para Operaciones con Diagnosticadores", el cual abarca las actividades de fabricación, distribución, importación y exportación de estos productos.

POR CUANTO: Por Resolución No. 57 de fecha 18 de julio del año 2004, del Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se puso en vigor la Regulación No. 20-2004 "Buenas Prácticas de Fabricación para Diagnosticadores", la cual establece los requisitos que el CECMED considera necesarios para el diseño, la producción y el control de los diagnosticadores, garantizando la calidad de los mismos.

POR CUANTO: Tomando como base los resultados de la inspección integral realizada al Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) los días 22 y 23 de abril del año 2014, en la cual se pudo comprobar que existe un adecuado cumplimiento de los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación, tal como se argumenta en el Informe correspondiente (*Ref. IEBP 104/14*).

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades conferidas,

RESUELVO

PRIMERO: Otorgar la Licencia Sanitaria de Fabricación No. 001-14-10 al Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) para todas las etapas de la fabricación de diagnosticadores relacionados con el Sistema DIRAMIC.

SEGUNDO: Emítase la certificación correspondiente, la cual tendrá una vigencia de cinco (5) años.

TERCERO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

CUARTO: Las discrepancias que surjan se solucionarán de acuerdo con las disposiciones emitidas por el CECMED para ese fin sobre "Quejas, Reclamaciones y Reconsideración de Decisiones Regulatorias" y otras vigentes en dependencia de la naturaleza del asunto.

QUINTO: El solicitante, titular u otro interesado inconforme con alguna decisión final o sanción aplicada por el CECMED podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa instancia al efecto, con la posibilidad de instar a la Reconsideración de decisiones regulatorias ante el CECMED previamente o directamente al Ministro por estimar que la primera no procede.

COMUNÍQUESE a los órganos de dirección del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) y a

cuantas personas naturales o jurídicas proceda.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 30 días del mes de mayo del año 2014.
"Año 56 de la Revolución".

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

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

RESOLUCIÓN No. 49/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionan se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, del Ministerio de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, se aprobó y puso en vigor por el Ministro de Salud Pública, la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispone en su RESUELVO SEGUNDO apartado I que tiene entre otras, la función de "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. 42 de fecha 17 de mayo del año 2003, emitido por el Director del CECMED, se aprobó y puso en vigor la “Guía para la clasificación de las no conformidades detectadas en las Inspecciones Farmacéuticas Estatales”.

POR CUANTO: Resulta necesaria la actualización de la citada Guía, teniendo en cuenta no sólo la experiencia acumulada en las inspecciones a las entidades que realizan operaciones farmacéuticas con medicamentos de uso humano, sino también prácticas promulgadas por otras Autoridades Reguladoras Nacionales.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Guía M 71-14 “Clasificación de no conformidades detectadas en inspecciones estatales de buenas prácticas a operaciones con medicamentos”, la que se adjunta a la presente resolución y forma 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. 42 de fecha 17 de mayo del año 2003, del CECMED y cualquier otra disposición de igual o inferior rango que se oponga a lo establecido en este acto.

CUARTO: La presente Resolución surtirá efectos legales a partir de la fecha de su publicación.

COMUNÍQUESE a todas las entidades que realizan operaciones con medicamentos de uso humano.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 5 días del mes de junio del año 2014.
“Año 56 de la Revolución”.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

GUÍA M 71-14. Clasificación de no conformidades detectadas en inspecciones estatales de Buenas Prácticas a operaciones con medicamentos.

GENERALIDADES

Durante el desarrollo de las Inspecciones Estatales de Buenas Prácticas que realiza el CECMED a las entidades que operan con medicamentos, pueden detectarse desviaciones de las regulaciones nacionales y de las Buenas Prácticas aplicables y vigentes, las cuales son identificadas como no conformidades y consideradas en la toma de decisiones para el otorgamiento, renovación, modificación o cancelación de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas (LSOF), así como para el otorgamiento o derogación de una Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Como parte del proceso de evaluación del cumplimiento y aplicación de las Buenas Prácticas, las no conformidades son clasificadas teniendo en cuenta su naturaleza y riesgo sanitario, 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 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 o Certificado de BPF. 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 objetivos:

- clasificar las no conformidades identificadas en las inspecciones a los establecimientos que operan con medicamentos o sus ingredientes farmacéuticos activos, de acuerdo con el riesgo potencial inherente que impliquen para la calidad, seguridad y eficacia de los productos.
- proporcionar una metodología para uniformar los criterios de los inspectores en la clasificación de las no conformidades.

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 cuando proceda.

El presente documento constituye una actualización de la Guía para la clasificación de las no conformidades detectadas en las Inspecciones Farmacéuticas Estatales, del año 2003. El mismo cubre todos aquellos medicamentos que se destinan a la administración en humanos 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, en cuyas operaciones de fabricación, distribución, importación o exportación son aplicables normas de Buenas Prácticas.

TÉRMINOS 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.

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 regulatoras 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: Aquella que, sin clasificarse como crítica, puede derivar en un producto que no cumpla con su autorización de comercialización, o que indica una falla en los procedimientos de liberación de lotes o es la suma de no conformidades clasificadas como otras, que por sí solas no se clasifican como mayores, pero que juntas pueden representar una deficiencia mayor.

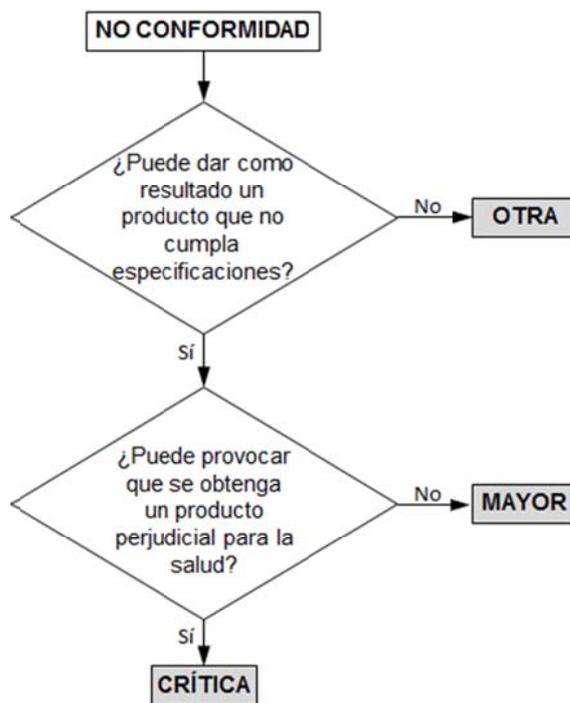
Otra: Aquella que no es clasificada como crítica ni mayor, pero que indica un incumplimiento de las Buenas Prácticas.

2. *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. *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: 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, 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.

PROCEDIMIENTO

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



La determinación de no conformidades críticas pueden tener como consecuencia la aplicación de una medida sanitaria de seguridad prevista en la legislación vigente, por lo que 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 controlados suficientemente o 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, señalando que la entidad no ha implementado las acciones correctivas necesarias para evitar la recurrencia de tales desviaciones.

En ocasiones, numerosas deficiencias que por sí solas no constituyen una no conformidad mayor, cuando se agrupan sí lo representan y por lo tanto podrá ser explicada y reportada como tal. Las no conformidades clasificadas como mayores en una inspección, serán tratadas como críticas en las inspecciones siguientes de no estar superadas; las no conformidades clasificadas como otras serán consideradas como mayores en las inspecciones posteriores, pero nunca como críticas.

La clasificación asignada a cada no conformidad estará en relación con la naturaleza y extensión de la desviación, así como su recurrencia y la categoría de los productos evaluados.

EJEMPLOS DE NO CONFORMIDADES

A continuación relacionamos *ejemplos* de situaciones que constituyen no conformidades. Ciertas no conformidades mayores, en dependencia del contexto, pueden ser evaluadas como críticas y en este documento están identificadas con una flecha (↑).

*Unidad de calidad***CRÍTICAS**

- La unidad de calidad no constituye una unidad independiente, perdiendo poder real de decisión, con evidencias de que las decisiones son tomadas frecuentemente por personal de producción o la dirección.

MAYORES

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

*Personal***CRÍTICAS**

- 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.

MAYORES

- 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.
- 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.)
- Ausencia o inadecuado programa de 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 desviaciones de las Buenas Prácticas.
- No evaluación del entrenamiento o no mantenimiento de los registros. (↑ en Pc.)
- 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 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.

*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 Reguladora Nacional. (↑)
- Clasificación inadecuada de las áreas de procesamiento/llenado aséptico. (↑)
- 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 (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 (enmohecimiento, manchas, polvo de producciones anteriores, etc.). (↑)
- Insuficiente espacio de producción que pueda propiciar mezclas. (↑)
- Temperatura y humedad 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.
- 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 permita una limpieza efectiva.
- Falta de sistemas para la extracción localizada de polvos y filtración de aire en área de pesada.
- Temperatura, humedad o iluminación inapropiadas en local de pesada, para materias primas que requieran el control de estos parámetros ambientales.

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.

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. (↑)
- Evidencia de contaminación de productos por materiales extraños tales como grasa, aceite, herrumbre y partículas provenientes de los equipos.
- Ubicación del equipamiento que no previene la contaminación cruzada o posibles mezclas para operaciones que se desarrollan en áreas comunes. (↑)
- Equipamiento con "limpieza en el lugar" (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 de calibración/mantenimiento para el equipamiento automático, mecánico, electrónico o de medición/ausencia de los registros.
- 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.

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

- Sistemas de agua purificada y para inyección no calificados.
- Sistema de agua purificada no mantenido u operado de forma que provea agua de calidad adecuada. (↑)
- 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 a ello.

- 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 revisión periódica de los sistemas de agua de uso farmacéutico.

OTRAS

- Falta de controles del agua potable.

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 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.

MAYORES

- Mal funcionamiento del sistema de ventilación constituyendo una posible fuente de contaminación cruzada o de migración de productos entre las áreas de producción. (↑)
- 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, etc.) no calificados.
- No se desarrollan verificaciones o mantenimientos periódicos al sistema de ventilación y acondicionamiento del aire, incluyendo cambios de filtros, monitoreo de los diferenciales de presión.

OTRAS

- Vapor usado para la esterilización no monitoreado para asegurar su calidad y la ausencia de aditivos.
- Aire comprimido no monitoreado para verificar su calidad.

Materiales

MAYORES

- Materias primas, productos en proceso, productos a granel y materiales de envase usados en producción que no han sido previamente aprobados por la unidad de calidad. (↑)
- 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.
- Agua usada en la formulación que no cumpla con especificaciones o no se corresponda con la declarada y aprobada en el Registro de Medicamentos. (↑)
- Agua para inyección usada en la preparación de parenterales que no es testada en cuanto a microbiología o 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 microbiología o endotoxinas.

- Documentación sobre los suministradores no disponible oportunamente.
- Ausencia de procedimiento para la manipulación de materiales y productos.
- Materias primas no dispensadas por personal 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.
- Productos devueltos disponibles para la comercialización sin la evaluación y aprobación previa de la unidad de calidad. (↑)

OTRAS

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

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 registros.
- Falsificación o adulteración de los órdenes de fabricación y envase (incluyendo la combinación de lotes sin la documentación apropiada) así como de los registros de producción y envasado.

MAYORES

- 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 incompletas o inadecuadas.
- 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).

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.

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

- 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 inexistencia de registros de limpieza.
- 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 algunas áreas de producción y equipos.

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 ampollitas.
- 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

- Carencia de Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) para el monitoreo microbiológico y ambiental, sin límites de acción para las áreas donde los productos susceptibles no estériles son fabricados.
- Inadecuado chequeo de materiales que entran a producción.
- No documentación de desviaciones de las instrucciones o procedimientos durante la producción o no aprobadas 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 documentado.
- Etiquetado inadecuado o erróneo de las materias primas, productos en proceso, productos a granel y materiales de envase.
- Cambios en el tamaño del lote no preparados o verificados por personal calificado.
- 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 de fabricación o realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin.
- 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. (↑)
- 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. (↑)

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.
- Inadecuado control del número máximo permisible de personal dentro de áreas limpias y asépticas.

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

- 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 con 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.
- No realización del ensayo de identidad después de la recepción.
- Ensayo de identidad no realizado en cada contenedor después de la manipulación o reenvaso por una tercera parte.
- Ensayos no realizados o incompletos en materias primas y productos terminados.
- Ausencia de ensayos para materiales de envase.
- 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 de política de conservación de muestras de retención de productos terminados.
- Inadecuadas instalaciones, personal y equipos de ensayo.
- 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.
- Resultados fuera de especificación o en los límites de especificación y desviaciones no debidamente investigadas y documentadas, de acuerdo con un procedimiento escrito. (↑)

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.
- Validación incompleta de los métodos de ensayo.
- 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.

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 producción, análisis y servicios por contrato.

Calificación/Validación

CRÍTICAS

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

MAYORES

- 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.
- Procedimiento de limpieza del equipamiento de producción no validado (incluyendo métodos analíticos).
- 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.
- Procedimiento de limpieza del equipamiento de producción de productos de alto riesgo no validado y no se usan equipos dedicados. (↑)
- Procesos de producción complejos para los productos críticos no validados. (↑)
- Procesos de producción complejos para los productos no críticos no validados.
- Estudios de validación y reportes para procesos de producción complejos incompletos (pérdida de la evaluación/aprobación) (↑)
- 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. (↑)
- Insuficiente número de muestras para la clasificación de locales/métodos de muestreo inadecuados. (↑)

OTRAS

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

Gestión de cambios

MAYORES

- Ausencia de 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 que no han sido validados/no disponibles.
- 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 registrados por el CECMED. (↑)
- Cambios no clasificados, evaluados o tratados en correspondencia con el riesgo a la calidad que estos poseen.

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.

Manejo de no conformidades y productos no conformes

CRÍTICAS

- Productos terminados no conformes disponibles para la comercialización.

MAYORES

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

OTRAS

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

Almacenamiento y distribución

MAYORES

- 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.
- 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.

Quejas/reclamaciones

MAYORES

- Carencia de sistema para el manejo de las quejas/reclamaciones.

Retiro 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.

Autoinspección y auditorías

MAYORES

- Inexistencia de autoinspecciones/auditorías.
- Registros de autoinspecciones/auditorías no mantenidos.

OTRAS

- Inadecuado Programa de autoinspecciones/auditorías.
- Registros de autoinspecciones/auditorías incompletos.
- Calificación de auditores internos insuficiente o inexistente.

Acciones correctivas y preventivas

MAYORES

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

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 incompleta/inexacta.

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

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT. Disposición 2372/2008 Guía para Inspectores sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos y Clasificación de Deficiencias de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. Argentina, 2008.
2. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Resolución No. 02/07. Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación. La Habana, 2007.
3. CECMED. Resolución 48/2011. 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". La Habana, 2011.
4. CECMED. Resolución No. 156/2012. Directrices sobre Buenas Prácticas para la fabricación de productos farmacéuticos". La Habana, 2012.
5. Health Products and Food Branch, Health Canada. Guide-0023 "Risk Classification of GMP Observations". Canada, 2012.
6. NC-ISO 19011-2012 Directrices para la auditoría de los sistemas de gestión. 2012.
7. PNO. 07.003 "Forma y contenido de las disposiciones reguladoras". Edición 01. CECMED, 2013.
8. Therapeutic Goods Administration. Guidance on licensing/certification inspections. Australian Government, 2013.

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo constituido por:

Lic. Digna Elena Fernández Cerdido

Dra. C. Celeste Sánchez González

M.C. Francisco Debesa García

Lic. Eloína Amada Pérez Estrada