Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

INSTRUCTIVO EXTERNO

CERTIFICACIÓN Y REGISTRO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS

Versión [2.0]

Coordinación General Técnica de Certificaciones
Dirección Técnica de Buenas Prácticas y Permisos

29 de septiembre de 2026

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

GOBIERNO DEL ECUADOR

INSTRUCTIVO EXTERNO CERTIFICACIÓN Y REGISTRO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS	CÓDIGO	IE-B.3.4.2-LF-02
	VERSIÓN	2.0
	Página **3** de **21**	

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Descripción	Fecha de Actualización
1	Emisión de Original	Diciembre/2018
2	Actualización de formato y actualización Anexo 1	Noviembre/2019
3	Principales cambios realizados: ▪ Inclusión de la sección "2.1 Consideraciones Generales" y "2.2 Definiciones"; ▪ Actualización del nombre del Anexo 1 "Guía Externa: Registro y modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de Laboratorios Farmacéuticos extranjeros" a "Guía Externa: Registro del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros y renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro"; ▪ Inclusión del procedimiento a realizar para solicitar una modificación, renovación o cancelación voluntaria del registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero a través del Sistema BP Alimentos y Farmacéuticos; ▪ Eliminación del Formato 5. Solicitud de modificación del registro del certificado de BPM extranjero, código FE-B.3.2.3-LF-02-05; ▪ Inclusión del Formato 6. Países donde se comercializan el o los productos; y, ▪ Actualización del formato del instructivo y anexos con la nueva imagen institucional.	Diciembre/2022
4	Principales cambios realizados: ▪ Actualización en base los lineamientos establecidos en la Resolución ARCSA-DE-2022-018-AKRG; ▪ Actualización del nombre del Anexo 2 "Guía Externa: Requisitos para la obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Farmacéuticos extranjeros" a "Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación y modificación de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros";	Junio/2023

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

	▪ Eliminación del Anexo 3 “Guía Externa: Procedimiento para la obtención, renovación y ampliación de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros”, código GE-B.3.2.3-LF-02-03; ▪ Actualización del Formato 1 “Listado de medicamentos que elabora el laboratorio farmacéutico”; ▪ Actualización del Formato 6 “Países donde se comercializan el o los productos”; y, ▪ Actualización del formato del instructivo y anexos con la nueva imagen institucional.	
1.0	Principales modificaciones realizadas: ▪ Cambio de códigos y versiones a los siguientes documentos: o Registro, renovación, modificación y cancelación voluntaria del certificado de Buenas Prácticas De Manufactura (BPM) de laboratorios farmacéuticos extranjeros; y obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la certificación de BPM emitida por la ARCSA a laboratorios farmacéuticos extranjeros: del código IE-B.3.2.3-LF-02 a IE-B.3.4.2-LF-02; versión 4 a versión 1; o Anexo 2. Guía Externa: Registro, renovación, modificación y cancelación voluntaria del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros: del código GE-B.3.2.3-LF-02-01 a GE-B.3.4.2-LF-02-01; versión 4 a versión 1; o Anexo 2. Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA: del código GE-B.3.2.3-LF-02-02 a GE-B.3.4.2-LF-02-02; versión 4 a versión 1; o Formato 1. Listado de medicamentos que elabora el laboratorio farmacéutico: del código E-B.3.2.3-LF-02-01 a FE-B.3.4.2-LF-02-01; versión 3 a versión 1; o Formato 2. Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos: del código FE-B.3.2.3-LF-02-02 a FE-B.3.4.2-LF-02-02; versión 2 a versión 1;	15 de agosto de 2025

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

	○ Formato 3. Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos de productos biológicos: del código FE-B.3.2.3-LF-02-03 a FE-B.3.4.2-LF-02-03; versión 2 a versión 1; ○ Formato 4. Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para productos radiofármacos: del código FE-B.3.2.3-LF-02-04 a FE-B.3.4.2-LF-02-04; versión 2 a versión 1; ○ Formato 5. Países donde se comercializan el o los productos: del código FE-B.3.2.3-LF-02-06 a FE-B.3.4.2-LF-02-05; versión 2 a versión 1; ▪ Actualización del título del instructivo y sus anexos; ▪ Revisión y modificación del objetivo; ▪ Ajustes en las consideraciones generales; ▪ Actualización del nombre de la plataforma para el registro del Certificado de BPM; ▪ Inclusión y revisión de notas aclaratorias; ▪ Actualización de la herramienta informática utilizada para la solicitud de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros; ▪ Inclusión de la definición del término “inspección”; ▪ Revisión y actualización del procedimiento descrito en los anexos 1 y 2; ▪ Inclusión de requisitos en el Anexo 2; ▪ Inclusión del Anexo 3: Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación, código GE-B.3.4.2-LF-02-03, versión 1.0; ▪ Inclusión del formato 6: Solicitud de Certificación de BPM de Laboratorios Farmacéuticos Extranjeros, código FE-B.3.4.2-LF-02-06, versión 1.0; ▪ Inclusión de la firma, nombre y número de cédula del director técnico (o su equivalente) en los formatos: FE-B.3.2.3-LF-02-02, FE-B.3.2.3-LF-02-03 y FE-B.3.2.3-LF-02-04; y, ▪ Adecuación del formato del instructivo y sus anexos conforme a la nueva imagen institucional.	
2.0	**Principales cambios:**	Septiembre 2026

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

	▪ Inclusión de los lineamientos establecidos en la Resolución ARCSA-DE-2025-053-DASP y Resolución ARCSA-DE-2026-030-DASP; ▪ Cambio del nombre de: "*Instructivo Externo: Registro, Renovación, Modificación y Cancelación Voluntaria del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de Laboratorios Farmacéuticos Extranjeros; y Obtención, Renovación, Modificación y Cancelación Voluntaria de la Certificación de BPM emitida por la ARCSA a laboratorios farmacéuticos extranjeros*", por: "*Instructivo Externo: Certificación y registro de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de laboratorios farmacéuticos extranjeros*"; ▪ Actualización de la sección 1. "*Objetivo del instructivo*"; ▪ Modificación de la sección 2. "*Consideraciones generales*"; ▪ Actualización de la sección 3. "*Definiciones y Acrónimos*"; ▪ Modificación de la sección 4. "*Instrucciones*", con la finalidad de incluir el procedimiento para el registro del cumplimiento de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales y el procedimiento para la certificación de laboratorios farmacéuticos de gases medicinales por la ARCSA; ▪ Actualización del Anexo 1 por cambio de dominio, de: controlsanitario a: ARCSA ▪ Anexo 3 tomando de referencia el Anexo 14 del Informe n.° 45 de la Serie de Informes Técnicos n.° 961 de 2011; ▪ Inclusión del Anexo 4, Anexo 5, Formato 8 y Formato 9; ▪ Actualización del Formato 1 y Formato 6; ▪ Cambio del nombre del Formato 2, de: *"Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos*", a: "*Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos de medicamentos en general*"; ▪ Actualización de las guías de verificación con la finalidad de incluir la sección de "*Gestión de Riesgos de la Calidad*" conforme lo establecido en el Anexo 2 del Informe n.° 47 de la Serie de Informes Técnicos n.° 981; y, ▪ Actualización Imagen gubernamental.	

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

CONTENIDO

1. OBJETIVO DEL INSTRUCTIVO 8
2. CONSIDERACIONES GENERALES 8
3. DEFINICIONES Y ACRÓNIMOS 13
4. INSTRUCCIONES 17
5. ANEXOS Y FORMATOS 20

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

INSTRUCTIVO EXTERNO CERTIFICACIÓN Y REGISTRO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS	CÓDIGO	IE-B.3.4.2-LF-02
	VERSIÓN	2.0
	Página **8** de **21**	

1. OBJETIVO DEL INSTRUCTIVO

Establecer los lineamientos, requisitos y procedimientos para el registro del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de laboratorios farmacéuticos extranjeros de medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos de uso humano, radiofármacos y gases medicinales que se comercialicen en el país, así como para la modificación, renovación y cancelación voluntaria de dicho registro, a través de la herramienta informática "Sistema BPM" o el medio oficial vigente. Asimismo, determinar los requisitos y procedimiento para la obtención, modificación, renovación y cancelación voluntaria de la certificación de BPM que la ARCSA otorgue a este tipo de establecimientos.

2. CONSIDERACIONES GENERALES

2.1. Los laboratorios farmacéuticos extranjeros que fabriquen medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos y radiofármacos, destinados a su comercialización en el Ecuador deben cumplir con las BPM durante todo el periodo del ciclo de vida del producto. El solicitante o titular del registro sanitario del producto debe registrar y mantener actualizado dicho cumplimiento a través de la herramienta informática "Sistema BPM", siguiendo el procedimiento descrito en el presente instructivo, conforme lo dispuesto en la Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO, mediante el cual se expide la *"Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos*" (publicada en Registro Oficial 257, 07-jun.-2018) y sus reformas.

2.2. Los laboratorios farmacéuticos extranjeros que fabriquen gases medicinales destinados a su comercialización en el Ecuador deben obtener el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) emitido por la ARCSA antes de solicitar el registro sanitario nacional. Se exceptúan de este requisito los laboratorios que cumplan con las BPM emitidas por una autoridad catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a las cuales la ARCSA reconocerá dicho cumplimiento. Para tal efecto, el solicitante o titular del registro sanitario del gas medicinal debe registrar en la ARCSA y mantener actualizado, el cumplimiento de las BPM verificado por una autoridad catalogada por la OMS.

El procedimiento para el registro del cumplimiento de BPM, así como para obtener la certificación de BPM otorgada por la ARCSA, se describe en el presente instructivo, conforme lo dispuesto en la Resolución ARCSA-DE-2025-053-DASP, a través de la cual se emite la *"Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para las Buenas Prácticas de Manufactura de gases medicinales*" (publicada en Suplemento Registro Oficial 211, 26-ene.-2026) y sus reformas.

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

2.3. El registro del cumplimiento de BPM o la certificación de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero por parte de la ARCSA, no tiene implícita la aprobación de la inscripción del registro sanitario en el país.

2.4. En caso de existir cambios en la información registrada del laboratorio farmacéutico extranjero, el solicitante o titular del registro sanitario debe ingresar la solicitud de modificación al cumplimiento de las BPM, siguiendo el procedimiento descrito en el presente documento.

2.5. Causales para las auditorías de BPM a laboratorios farmacéuticos extranjeros

a. Obtención de la certificación de BPM por primera vez, por requerimiento de la ARCSA en función del riesgo del producto;
b. Obtención voluntaria de la certificación de BPM;
c. Renovación de la certificación de BPM, cuando aplique;
d. Modificación de la certificación de BPM, cuando aplique;
e. Inclusión de línea(s) de fabricación;
f. Alertas sanitarias;
g. Denuncias; y,
h. Otros casos que la ARCSA establezca.

Los costos de las auditorías de BPM en los casos antes descritos serán asumidos por el laboratorio farmacéutico extranjero y el solicitante o el titular del registro sanitario en el Ecuador debe gestionar el pago, el cual será conforme a la normativa referente a tasas que la ARCSA disponga para el efecto.

Para certificar el cumplimiento de BPM a los laboratorios farmacéuticos extranjeros, en el país donde se encuentren ubicadas sus instalaciones, la ARCSA empleará la legislación sanitaria nacional y la guía de verificación vigentes en Ecuador.

2.6. La certificación de BPM a los laboratorios farmacéuticos extranjeros tiene alcance únicamente a la línea o líneas de fabricación solicitadas.

2.7. El certificado de BPM otorgado al laboratorio farmacéutico extranjero tendrá una vigencia de tres (3) años a partir de la fecha de su emisión y será renovado por periodos iguales, previa inspección, cuando aplique.

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

2.8. Canales y formas de pago

Los canales y formas de pago oficiales de la ARCSA se detallan en la página web institucional en el siguiente enlace: https://www.controlsanitario.gob.ec/canales-y-tasas-de-pago/ o se pueden realizar conforme el siguiente detalle:

FORMAS DE PAGO
PAGO EN LÍNEA: BANCO DEL PACÍFICO: EFECTIVO/CHEQUE CERTIFICADO: Presentar la orden de pago o indicar el número de la orden que se encuentra en la parte superior derecha y la línea de servicio en ventanilla. Se confirmará su pago aproximadamente en 30 minutos y su factura en un plazo máximo de 24 horas. INTERMÁTICO: La recaudación se la realizará mediante la siguiente opción: TRANSFERENCIAS, PAGOS Y RECARGAS / PAGOS >> INSTITUCIONES >> EMPRESAS >> ARCSA EN LINEA. El dato de consulta será el "Num. Orden". Se confirmará su pago aproximadamente en 30 minutos y su factura en un plazo máximo de 24 horas. (Únicamente si usted posee cuenta del Banco del Pacífico).
PRODUBANCO O SERVIPAGOS: EFECTIVO: Presentar la orden de pago o indicar el número de la orden que se encuentra en la parte superior derecha y la línea de servicio en ventanilla. Se confirmará su pago en aproximadamente 30 minutos y su factura en un plazo máximo de 24 horas.
PAGOS CON TARJETA DE CRÉDITO A TRAVÉS DE LA PASARELA DE PAGOS PLACE TO PAY: Usted puede realizar el pago con tarjeta de crédito: Diners Club, Titanium Visa, Discover Visa Banco Pichincha y Mastercard Banco Pichincha. Para lo cual deberá ingresar el número de orden de pago y seleccionar la línea de servicio especificada en la parte superior derecha del documento. El botón de pagos se encuentra en la página de INICIO ARCSA, en el siguiente enlace: https://sites.placetopay.ec/arcsa/login
OTRA MODALIDAD DE PAGO: DEPÓSITO EN EFECTIVO/TRANSFERENCIA/CHEQUE CERTIFICADO: Generada la orden de pago, realizar el depósito o transferencia bancaria en la Cuenta Corriente # 7693184 del Banco del Pacífico S.A., Beneficiario ARCSA con RUC 1768169530001. Debe escanear la orden de pago y el comprobante de la transacción, y remitirlos al correo de facturacion@arcsa.gob.ec, para ser validado y facturado en un plazo de 24 horas a 72 horas dependiendo de la modalidad del pago, posterior a la carga de la información. Considerar que el pago y envío debe ser efectuado dentro del plazo de pago del documento.

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

2.9. Publicación de laboratorios farmacéuticos certificados

La Dirección Técnica de Buenas Prácticas y Permisos, o quien ejerza sus competencias, publicará cada quince (15) días en la página web de la Agencia la base de datos actualizada de los laboratorios farmacéuticos extranjeros con código de registro del cumplimiento de las BPM, así como la base de datos de los laboratorios farmacéuticos extranjeros certificados en BPM por la ARCSA.

2.10. Política de no devolución de valores

En el evento de que se desista o se cancele un trámite de certificación, modificación, renovación de BPM, por cualquier motivo, el importe cancelado por el regulado no será objeto de devolución, así como un proceso de registro, modificación o renovación del cumplimiento de BPM de un laboratorio farmacéutico extranjero, el importe cancelado por el regulado no será objeto de devolución.

2.11. Referencia técnica para la elaboración de guías de verificación

Para la elaboración de las guías de verificación de este instructivo, se tomaron como referencia los informes y anexos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Buenas Prácticas de Manufactura que se detallan a continuación:

a. Para medicamentos en general (Ver **Formato 2** del presente instructivo)
   - Anexos 3, 4, 7 y 9 del Informe n.° 37 de la Serie de Informes Técnicos n.° 908
   - Anexo 4 del Informe n.° 40 de la Serie de Informes Técnicos n.° 937
   - Anexo 3 del Informe n.° 44 de la Serie de Informes Técnicos n.° 957
   - Anexo 5 y 6 del Informe n.° 45 de la Serie de Informes Técnicos n.° 961
   - Anexo 2 del Informe n.° 46 de la Serie de Informes Técnicos n.° 970
   - Anexo 2 del Informe n.° 47 de la Serie de Informes Técnicos n.° 981

b. Para productos biológicos de uso humano (Ver **Formato 3** del presente instructivo)
   - Anexo 9 del Informe n.° 37 de la Serie de Informes Técnicos n.° 908
   - Anexo 2 del Informe n.° 46 de la Serie de Informes Técnicos n.° 970
   - Anexo 2 del Informe n.° 47 de la Serie de Informes Técnicos n.° 981
   - Anexo 3 del Informe n.° 50 de la Serie de Informes Técnicos n.° 996 y demás Informes Técnicos de la OMS complementarios

c. Para radiofármacos (Ver **Formato 4** del presente instructivo):

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

- Anexo 3 del Informe n.° 37 de la Serie de Informes Técnicos n.° 908
- Anexo 2 del Informe n.° 47 de la Serie de Informes Técnicos n.° 981

d. Para gases medicinales (Ver **Formato 7** del presente instructivo):
   - Anexo 5 del Informe n.° 56 de la Serie de Informes Técnicos n.° 1044
   - Anexo 2 del Informe n.° 47 de la Serie de Informes Técnicos n.° 981

2.12. Consideraciones para obtener el código de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero

a. El código de registro se obtendrá por solicitante o titular del registro sanitario, independientemente que el laboratorio farmacéutico extranjero haya sido registrado por otro solicitante o titular del registro sanitario;
b. Si el solicitante o titular del registro sanitario solicita el código de registro empleando un Certificado de Producto Farmacéutico (CPF), deberá realizar una solicitud de registro por cada uno de los productos que posea;
c. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cuenta con varios certificados de Buenas Prácticas de Manufactura en los cuales se describen diferentes alcances (ejemplo: Certificado 1 – alcance medicamentos betalactámicos, Certificado 2 – alcance productos biológicos, Certificado 3 – alcance medicamentos no betalactámicos), el registro del cumplimiento de BPM deberá realizarse por cada uno de los certificados de BPM;
d. Si un laboratorio farmacéutico extranjero cuenta en un certificado de BPM con varias plantas ubicadas en diferentes direcciones, la solicitud del registro deberá realizarse por cada planta del laboratorio farmacéutico extranjero, aun cuando todas las plantas se detallen en un mismo certificado de BPM; y,
e. Cuando la fabricación del producto terminado (medicamento, producto biológico, radiofármaco o gas medicinal) involucre la participación de varios laboratorios farmacéuticos:

   i. Como el fabricante del(los) principio(s) activo(s) o ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s),
   ii. El fabricante principal y/o alterno del producto terminado,
   iii. El fabricante del disolvente; y/o,
   iv. El laboratorio acondicionador.

   El solicitante o titular del registro sanitario deberá obtener un código de registro individual para cada uno de los laboratorios participantes, considerando que cada establecimiento posee un código de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) distinto.

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

3. DEFINICIONES Y ACRÓNIMOS

3.1. Para aplicación del presente instructivo se emplean las siguientes definiciones:

Auditoría: Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de verificar el grado de cumplimiento del Sistema de Gestión de Calidad de Buenas Prácticas de Manufactura.

Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional: Llamadas también Agencias de alta vigilancia sanitaria, son las agencias reguladoras que han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional; aquellas agencias de los países que han sido designados como Autoridades Reguladoras Estrictas por la OMS y las Autoridades Catalogadas por la OMS.

Autoridad catalogada por la OMS (WLA por sus siglas en inglés): Es una autoridad reguladora o un sistema regional de reglamentación que, según se haya documentado, cumple con todos los indicadores y requisitos pertinentes especificados por la Organización Mundial de la Salud para el ámbito requerido de catalogación sobre la base de un proceso establecido de evaluación comparativa y de desempeño.

Una autoridad reguladora abarca todas las instituciones que trabajan conjuntamente de manera integrada y eficaz y que son responsables de la supervisión del cumplimiento de la reglamentación en relación con los productos médicos en un país o una región determinados.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF): Es aquella parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos son consistentemente producidos y controlados según los estándares de calidad apropiados para su uso previsto y como lo requiere la autorización de comercialización. Las BPM o BPF apuntan principalmente a disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica.

Para fines de este instructivo se utilizará indistintamente los términos "Buenas Prácticas de Manufactura" o "Buenas Prácticas de Fabricación".

Cancelación al certificado o código de BPM: Procedimiento mediante el cual queda sin efecto jurídico un acto administrativo expedido por la ARCSA, cuando se evidencia que el laboratorio farmacéutico nacional no cumple con la normativa sanitaria.

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

La definición se ajusta además a la cancelación del código de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero y a la cancelación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero.

Se puede dar el caso de la cancelación voluntaria al certificado de Buenas Prácticas de manufactura del laboratorio farmacéutico nacional o extranjero y al código de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, sin perjuicio de acciones legales.

Código de BPM. - Código alfanumérico otorgado a través de la herramienta informática que la Agencia implemente para el registro de los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos.

La definición se ajusta además al código de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero y al código de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero.

Comité auditor: Es el conjunto de personas capacitadas designadas para llevar a cabo una auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura.

Deficiencia crítica o no cumplimiento crítico: Describe una situación que probablemente resulte en un producto que pueda suponer un riesgo inmediato o latente para la salud, incluso la muerte del paciente, o que implique fraude, tergiversación o falsificación de procesos, productos o datos. Una deficiencia "Crítica" puede consistir en varias deficiencias relacionadas, ninguna de las cuales por sí sola puede ser "Crítica", pero que en conjunto pueden representar una deficiencia "Crítica" o un fallo del sistema donde se identificó un riesgo de daño y debe explicarse y notificarse como tal.

Deficiencia mayor o no cumplimiento mayor: Una deficiencia que no es una deficiencia “crítica”, pero que:

a. Ha producido o puede producir un producto que no cumple con su autorización de comercialización, especificación del producto, requisitos de la farmacopea o dossier del medicamento;
b. No garantiza la implementación efectiva de las medidas de control de BPM requeridas;
c. Indica una desviación mayor de los términos de la autorización de fabricación;
d. Indica un fallo en la realización de procedimientos satisfactorios para la liberación de lotes o un fallo del Director Técnico para cumplir con sus obligaciones;

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

e. Consta de varias deficiencias categorizadas como “Otras”, ninguna de las cuales por sí sola puede ser “mayor”, pero que juntas pueden representar una deficiencia “mayor” o un fallo de los sistemas y deben explicarse y notificarse como tales.

Deficiencia categorizada como “Otra” o no cumplimiento “menor”: Una deficiencia que no se clasifica como "Crítica" ni "mayor", sino que indica una desviación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), que no comprometen la calidad del producto. Una deficiencia puede clasificarse como "Otra" porque no hay suficiente información para clasificarla como "Crítica" o "mayor".

Director Técnico: Es el profesional Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico, o profesión equivalente en el país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero, que asegura que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado para su liberación en conformidad con las leyes y reglamentaciones vigentes en el país. También conocido como persona autorizada.

Enfoque de gestión de riesgos: Enfoque de confianza de la autoridad reguladora nacional que considera factores, como el tipo y la fuente de los productos evaluados, el nivel de recursos y experiencia disponibles en la autoridad reguladora nacional, las necesidades y prioridades de salud pública del país y las oportunidades para la utilización de las decisiones de otras autoridades regulatorias.

Evidencia de la auditoría: Son los registros, declaraciones de hechos o cualquier otra información que es pertinente para demostrar el cumplimiento de las políticas, procedimientos o requisitos establecidos para mantener el Sistema de Gestión de Calidad de Buenas Prácticas de Manufactura y que es verificable.

Forma farmacéutica: Forma física que caracteriza al producto farmacéutico para facilitar su administración, tales como: comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, gas comprimido, gas criogénico, gas licuado, etc.

Hallazgos de la auditoría: Son los resultados de la inspección y evaluación de la evidencia de la auditoría recopilada de acuerdo con criterios o lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura.

Inspección: Acción mediante la cual se observa las deficiencias que existen respecto al cumplimiento de la normativa legal, con la finalidad de asegurar el proceso.

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Laboratorios farmacéuticos extranjeros: Son aquellos laboratorios farmacéuticos cuyas instalaciones se encuentran ubicadas fuera del territorio ecuatoriano.

Modificación: Actualización de la información presentada en el proceso de certificación de buenas prácticas de manufactura, que implica un cambio en el certificado de buenas prácticas de manufactura.

No cumplimiento: Es el incumplimiento de un requisito de las Buenas Prácticas de Manufactura. También conocido como "deficiencia". El no cumplimiento o deficiencia se clasifica según su nivel de riesgo en "crítico", "mayor" u "otra".

Plan maestro de validación: Es un documento que atañe al establecimiento en su totalidad y en el que se describe que equipos, sistemas, métodos y procedimientos que habrán de validarse y cuando lo serán. La validación y la calificación son componentes esenciales del mismo concepto. El término calificación es normalmente usado para equipos, servicios y sistemas, y validación para procesos. En este sentido, la calificación es parte de la validación.

Renovación: Es el procedimiento mediante el cual, se actualiza el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, siempre y cuando se cumplan las condiciones establecidas en la normativa vigente.

Solicitante o regulado: Es la persona natural o jurídica que solicita la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, a cuyo nombre es emito el certificado, y es el responsable jurídica y técnicamente del cumplimiento de las disposiciones descritas en la normativa vigente.

Tipo de área de producción: También llamada área o departamento de operaciones, manufactura o de ingeniería, son todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, a través del procesado y el envasado, hasta llegar al producto acabado. Ejemplo: área de producción no estériles, área de producción betalactámicos, etc.

Tipo de forma farmacéutica: Estado físico de la materia en la que se encuentra el producto. Ejemplo: sólidos, líquidos, semisólidos.

3.2. Para aplicación del presente instructivo se emplean los siguientes acrónimos:

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

- **ARCSA:** Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.
- **ASU:** Unidad de Separación de Gases del Aire (en inglés Air Separation Unit).
- **BPADT:** Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte.
- **BPC:** Buenas Prácticas Clínicas.
- **BPL:** Buenas Prácticas de Laboratorio.
- **BPM**: Buenas Prácticas de Manufactura.
- **CAPA**: Acciones correctivas y preventivas.
- **CPF**: Certificado de Producto Farmacéutico.
- **MSP**: Ministerio de Salud Pública.
- **OMS**: Organización Mundial de la Salud.
- **OPS**: Organización Panamericana de la Salud.
- **POE**: Procedimiento Operativo Estandarizado.
- **PSA**: Adsorción por Oscilación de Presión.
- **QRM**: Gestión de riesgos de calidad.
- **RUC**: Registro Único de Contribuyentes.
- **VSA**: Adsorción por Oscilación de Vacío.
- **VUE**: Ventanilla Única Ecuatoriana.

4. INSTRUCCIONES

4.1. Registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero

Para registrar el cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, así como para renovar, modificar y cancelar voluntariamente el código del registro obtenido, el solicitante o titular del registro sanitario de medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos de uso humano y radiofármacos, deberá seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 1 GE-B.3.4.2-LF-02-01 "***Guía Externa: Registro, renovación, modificación y cancelación voluntaria del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros"* (Numeral 2.1, Numeral 2.2, Numeral 2.3 y Numeral 2.4, respectivamente).

Para registrar el cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, así como para renovar, modificar y cancelar voluntariamente el código del registro obtenido, el solicitante o titular del registro sanitario de gases medicinales, deberá seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 4 "***Guía Externa: Registro del cumplimiento de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales, y renovación, modificación y*

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

cancelación voluntaria de dicho registro" (Numeral 2.1, Numeral 2.2, Numeral 2.3 y Numeral 2.4, respectivamente).

4.2. Certificación de BPM a laboratorios farmacéuticos extranjeros

4.2.1. Certificación de laboratorios farmacéuticos extranjeros de medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos y radiofármacos

La ARCSA podrá certificar el cumplimiento de las BPM a laboratorios farmacéuticos extranjeros por solicitud voluntaria del regulado o en cualquier instancia como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro de medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos y radiofármacos. Durante el proceso de vigilancia y control posregistro, la Agencia determinará en función del riesgo del producto a aquellos laboratorios farmacéuticos extranjeros que requieran obligatoriamente de una inspección para la certificación de BPM por la ARCSA, para lo cual se tomará en consideración los siguientes criterios de inclusión en el orden descrito a continuación:

a. El riesgo del o los principios activos que conforman el producto, siendo los principios activos categorizados con riesgo alto los que obtengan una mayor puntuación de riesgo;
b. El país en el cual se fabrica y comercializa el producto, siendo los países con Autoridades Sanitarias no consideradas de Alta Vigilancia o de Referencia Regional los que se categoricen con riesgo alto;
c. Alguno de los siguientes criterios:

    i. Resultados no conformes en los análisis de laboratorio por control posterior;
    ii. Alertas sanitarias;
    iii. Que el laboratorio farmacéutico encargado de la obtención de la materia prima o del acondicionamiento primario del producto no cuente con la certificación de BPM emitida por Autoridades Sanitarias consideradas de Alta Vigilancia o de Referencia Regional; o,
    iv. Acciones correctivas abiertas propuestas como parte de la certificación de BPM.

El análisis de cada uno de los criterios descritos es incluyente, es decir únicamente si el producto posee el criterio de riesgo descrito, se continuará con el análisis del siguiente criterio.
Si posterior a la evaluación de los criterios antes mencionados se determina que el laboratorio farmacéutico extranjero requiere la certificación de BPM emitida por la ARCSA, porque cumple con los criterios de riesgo, la Agencia comunicará al titular del registro sanitario que dicho

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

requerimiento es obligatorio como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro. El comunicado se remitirá mediante el Sistema de Gestión Documental Quipux (en adelante Quipux) y a través del correo electrónico registrado en la herramienta informática "Sistema BPM", o por los canales de comunicación que la Agencia disponga para el efecto. En el comunicado se incluirán los formatos y requerimientos técnicos para la certificación de BPM a laboratorios farmacéuticos extranjeros.

NOTA 1: El regulado debe mantener actualizada la información registrada en el Sistema de BPM. La falta de respuesta a una notificación emitida por la Agencia no invalida su contenido ni sus efectos.

4.2.1.1. Certificación de BPM como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro

Para la obtención de la certificación de BPM emitida por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero, como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro, así como para renovar, modificar o cancelar voluntariamente la certificación de BPM, el titular del registro sanitario debe adjuntar los requisitos y seguir el procedimiento descritos en el **Anexo 2 GE-B.3.4.2-LF-02-02 "***Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA"* (Numeral 2.1, Numeral 2.3, Numeral 2.4 y Numeral 2.6, respectivamente).

NOTA 2: El titular del registro sanitario debe presentar a la ARCSA la solicitud y los requisitos respectivos para obtener la certificación de BPM, en el plazo de dos (2) meses contados a partir de la comunicación de requerir una inspección para certificación de BPM emitida por la Agencia.

4.2.1.2. Certificación de BPM por solicitud voluntaria del regulado

Para solicitar voluntariamente la certificación de BPM, así como para renovar, modificar y cancelar voluntariamente la certificación obtenida, el regulado deberá seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 2 GE-B.3.4.2-LF-02-02 "***Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la*

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA" (Numeral 2.2, Numeral 2.3, Numeral 2.4 y Numeral 2.6, respectivamente).

4.2.2. Certificación de laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales

Para solicitar la certificación de BPM, así como para renovar, modificar y cancelar voluntariamente la certificación obtenida, el representante legal del establecimiento farmacéutico que solicitará en el Ecuador el registro sanitario del o los gases medicinales, en adelante "regulado", deberá seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 5 "***Guía Externa: Obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la certificación de BPM para laboratorios extranjeros de gases medicinales*" (Numeral 2.1, Numeral 2.2, Numeral 2.3 y Numeral 2.4, respectivamente).

5. ANEXOS Y FORMATOS

ANEXO 1. Guía Externa: Registro, renovación, modificación y cancelación voluntaria del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros (código GE-B.3.4.2-LF-02-01)

ANEXO 2. Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA (código GE-B.3.4.2-LF-02-02)

ANEXO 3. Guía Externa: Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación (código GE-B.3.4.2-LF-02-03)

ANEXO 4. Guía Externa: Registro del cumplimiento de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales, y renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro (código GE-B.3.4.2-LF-02-04)

ANEXO 5. Guía Externa: Obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la certificación de BPM para laboratorios extranjeros de gases medicinales (código GE-B.3.4.2-LF-02-05)

FORMATO 1. Listado de medicamentos que elabora el laboratorio farmacéutico (código FE-B.3.4.2-LF-02-01)

FORMATO 2. Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos de medicamentos en general (código FE-B.3.4.2-LF-02-02)

FORMATO 3. Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos de productos biológicos (código FE-B.3.4.2-LF-02-03)

FORMATO 4. Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para productos radiofármacos (código FE-B.3.4.2-LF-02-04)

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

FORMATO 5. Países donde se comercializan el o los productos (código FE-B.3.4.2-LF-02-05)

FORMATO 6. Solicitud de certificación de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros (código FE-B.3.4.2-LF-02-06)

FORMATO 7. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales (código FE-B.3.4.2-LF-02-07)

FORMATO 8. Solicitud de certificación de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales (código FE-B.3.4.2-LF-02-08)

FORMATO 9. Listado de gases medicinales que fabrica el laboratorio farmacéutico extranjero (código FE-B.3.4.2-LF-02-09)

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

ANEXO 1: Guía Externa

Registro, renovación, modificación y cancelación voluntaria del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros.

Versión [2.0]

29 de septiembre de 2026

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

GOBIERNO DEL ECUADOR

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.

CONTENIDO

1. OBJETIVO..... 2
2. PASOS A SEGUIR..... 2

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.

1. OBJETIVO

Orientar al usuario externo, de forma detallada los pasos a seguir para el proceso de registro del Certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del Certificado de Producto Farmacéutico (CFP), renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro.

2. PASOS A SEGUIR

2.1. REGISTRO DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO O DEL CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (CPF)

El usuario que requiera registrar un medicamento, producto biológico o radiofármaco fabricado en el extranjero debe, previo a la solicitud de registro sanitario del producto en la Ventanilla Única Ecuatoriana – VUE, registrar el certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o CPF en la herramienta informática de la ARCSA, siguiendo los siguientes pasos:

a. El usuario debe Ingresar al siguiente enlace: https://aplicaciones.arcsa.gob.ec/bp-frontend/autenticacion/login correspondiente al "**Sistema BPM**".

b. Se visualizará la siguiente pantalla en la cual el regulado debe ingresar su "**usuario**" y "**contraseña**" (usuario y contraseña creados para el sistema de permiso de funcionamiento). Llenados los campos dar clic en "**Entrar**".

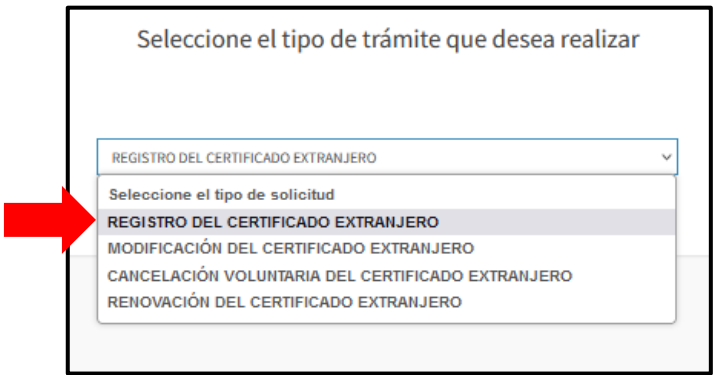


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

c. Una vez que ingrese al sistema, se reflejará la información del usuario y la pantalla de inicio, en la que debe escoger la opción "**BP Establecimientos – Laboratorios Farmacéuticos Extranjeros**".



d. El usuario debe seleccionar el tipo de trámite, "**REGISTRO DEL CERTIFICADO EXTRANJERO**", y dar clic en el botón **"iniciar"**.



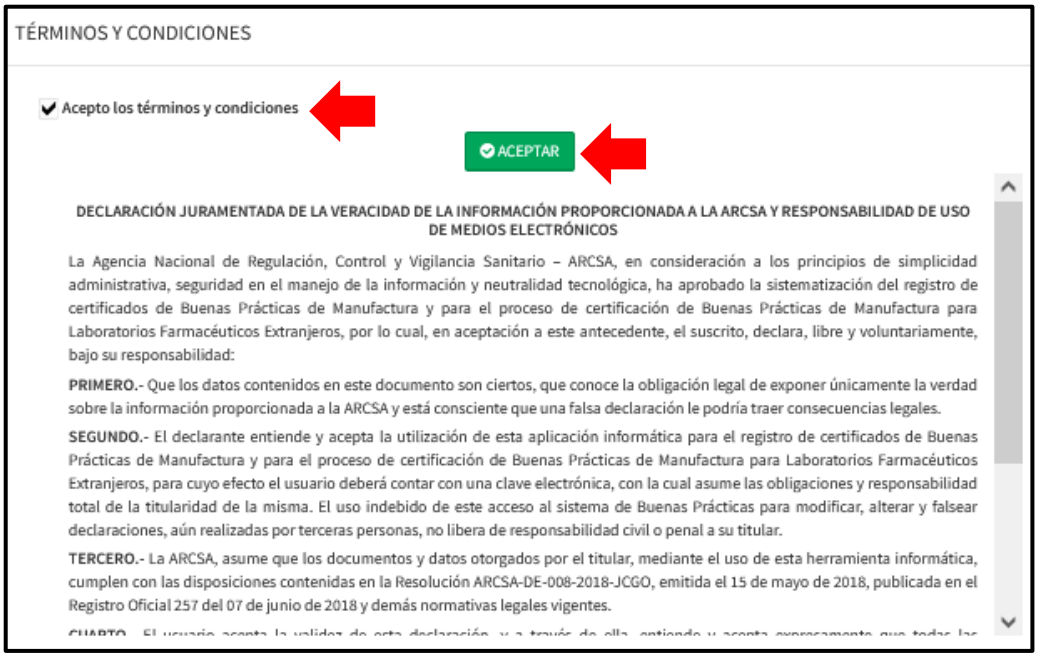


e. Se visualizará la declaración juramentada sobre la veracidad de la información que va a ingresar, el usuario debe leer detenidamente toda la declaración, y de estar de acuerdo

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

dar clic en la opción "**Acepto los términos y condiciones**", finalmente seleccionar el botón "**ACEPTAR**".

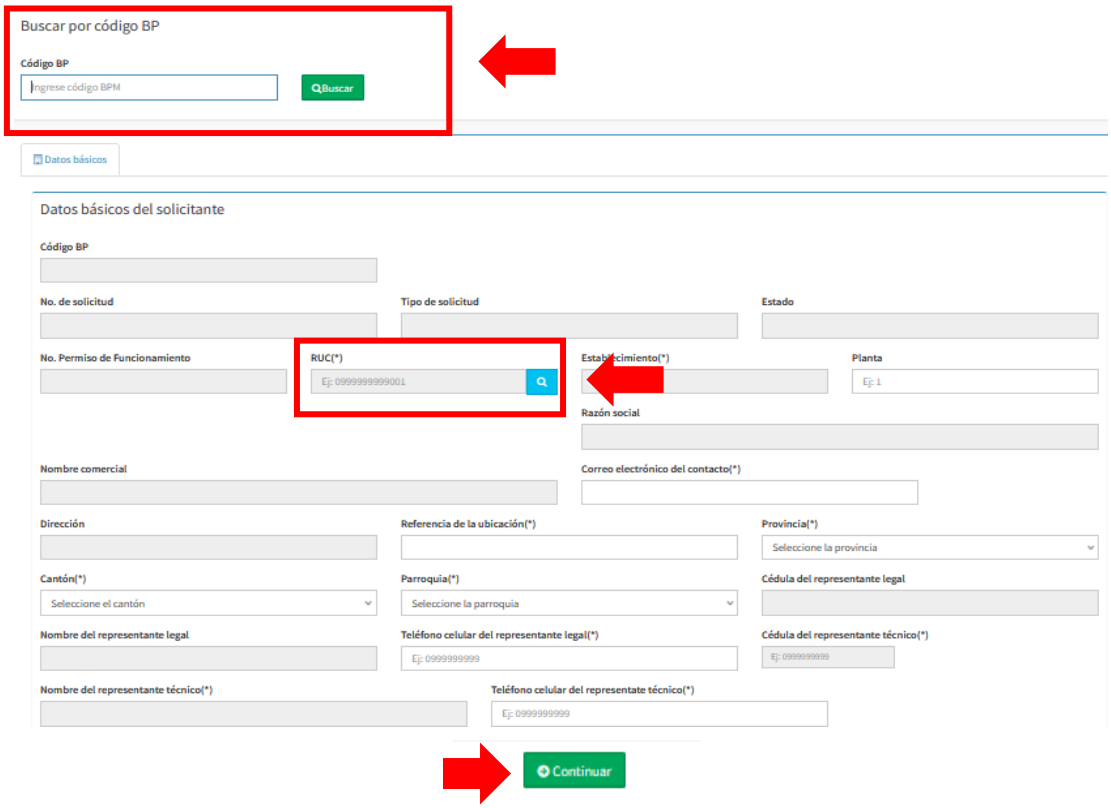


f. Al aceptar los términos y condiciones, aparecerá la siguiente pantalla, en la sección "**Código BP**" el usuario debe ingresar el **número de Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte, código de Notificación de Contratación de Servicios de Almacenamiento, Distribución y Transporte o número de Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por la ARCSA según corresponda, misma que debe encontrarse vigente, de la Distribuidora Farmacéutica o Casa de Representación Farmacéutica del Ecuador**, y seleccionar "**Buscar**".

El usuario debe actualizar la información de datos básicos, dando clic en la lupa que se encuentra en el campo "**RUC**" y digitando la información correspondiente en los campos habilitados.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.



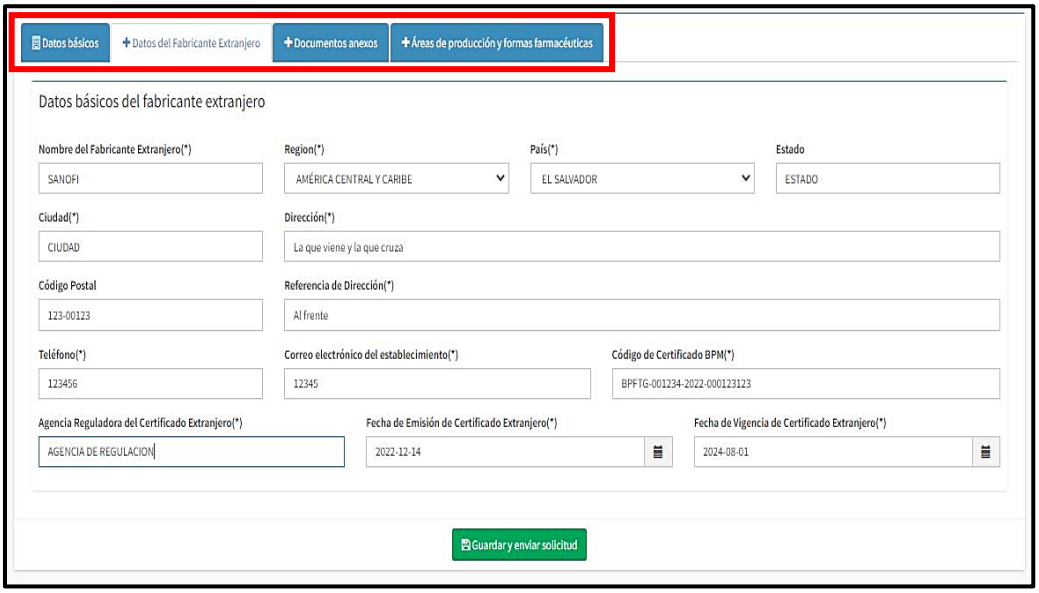
Los campos que no se encuentran habilitados son aquellos datos que constan en el sistema de permisos de funcionamiento, cualquier dato que no se encuentre correcto debe solicitar la actualización de la información en el sistema de permisos de funcionamiento, previo al envío de la solicitud.

g. Al ingresar la información correspondiente a los "**Datos básicos**" y dar clic en "**Continuar**" se habilitarán las pestañas de "**Datos del fabricante extranjero**", "**Documentos Anexos**" y "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**". El usuario debe ingresar la información en cada una de estas pestañas.

NOTA 1: El regulado debe verificar que toda la información correspondiente a "**Datos básicos**" esté correcta, antes de dar clic en "**Continuar**", en virtud que posteriormente no podrá editarse dicha información.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.



NOTA 2: Los campos que tienen un asterisco "*" se deben llenar obligatoriamente.

En la pestaña "**Datos del Fabricante Extranjero**", debe registrar la información que consta en el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del laboratorio farmacéutico extranjero o del Certificado de Producto Farmacéutico – CPF vigente.

En la pestaña de "**Documentos anexos**", se debe adjuntar los siguientes documentos de forma obligatoria:

- Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante y/o por Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional; o el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM. El certificado de BMP o el CPF deben estar en idioma castellano o inglés y estar debidamente apostillado o consularizado, según corresponda, a excepción de los certificados electrónicos que puedan ser descargados en formato PDF directamente del portal web oficial de la Autoridad emisora, los cuales no deben legalizarse (apostillarse o consularizarse).

  El Certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o CPF debe ser conforme el modelo recomendado por la OMS o especificar como mínimo los datos del laboratorio farmacéutico, vigencia y alcance de la certificación.

  Si la información mínima no está contemplada en el certificado de BPM o CPF, el solicitante o titular del registro sanitario, podrá adjuntar documentos adicionales

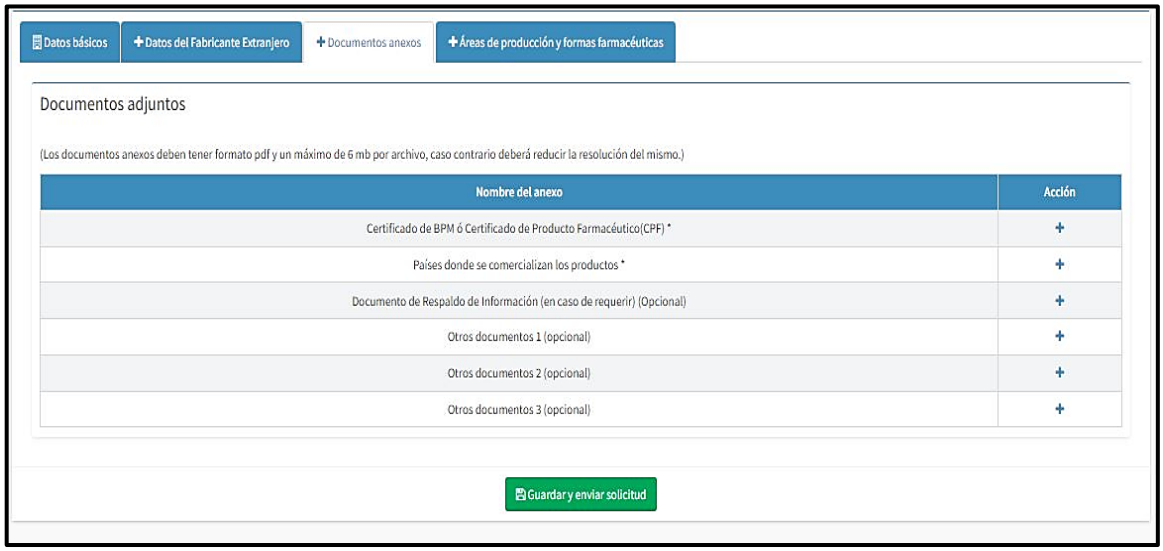
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

emitidos por la misma autoridad emisora del certificado en la cual se describa la información faltante. El laboratorio farmacéutico extranjero podrá emitir aclaraciones a la información del alcance contemplada en el certificado de BPM o CPF.

NOTA 3: En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

- Listado de países donde se comercializa el producto, que incluya el número de registro sanitario y nombre del producto en el país donde se comercializa el mismo, añadiendo a Ecuador. (**Formato 5**. Países donde se comercializan el o los productos - FE-B.3.4.2-LF-02-05); y,
- Otros certificados de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigentes emitidos por Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con los mismos.

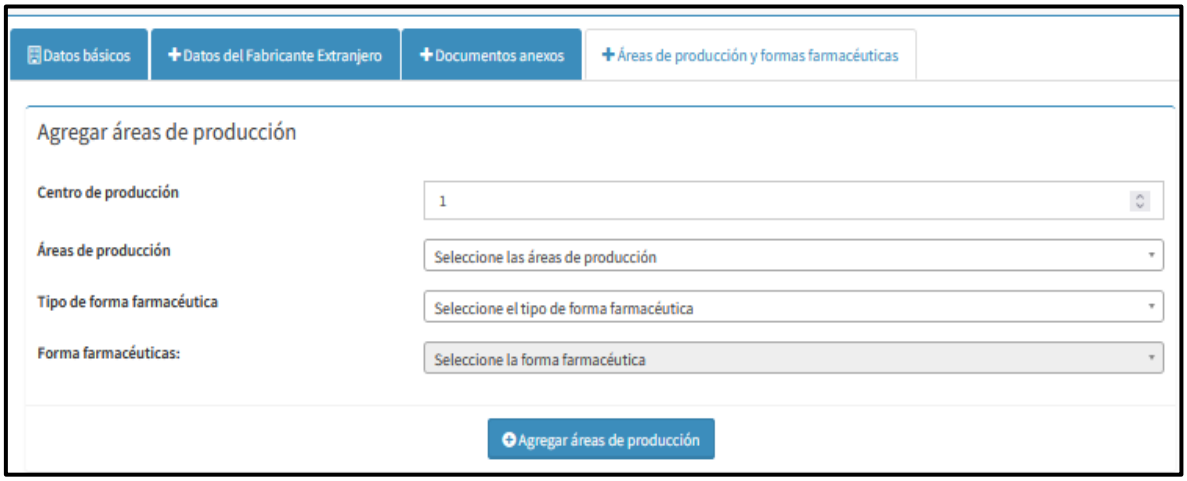
Para adjuntar los documentos se debe dar clic en el signo "**+**", se abrirá la pantalla de búsqueda del documento, se debe seleccionar el documento que corresponda y dar clic en "**Aceptar**". Los campos que tienen un asterisco "*****" se deben llenar obligatoriamente.



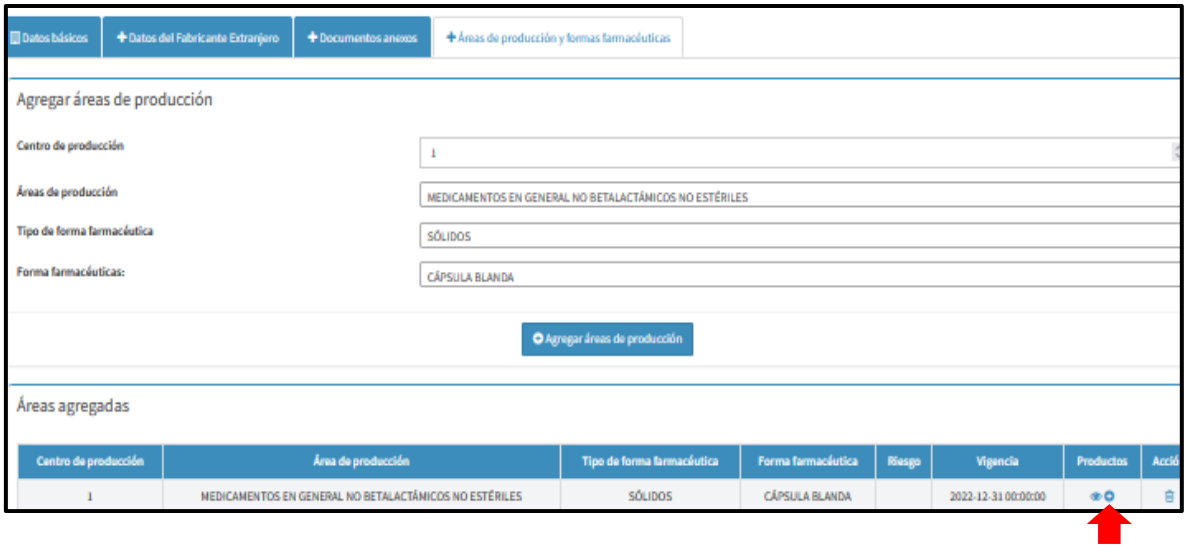
NOTA 4: Los documentos deben ser formato PDF y tener un máximo de 6MB por archivo, caso contrario deberá reducir la resolución del archivo.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

En la pestaña de "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**", debe registrar las áreas de producción con sus respectivos tipos de forma farmacéutica y formas farmacéuticas que correspondan al o los productos que comercializa o pretende comercializar en el Ecuador.



Al hacer clic en el botón "**Agregar áreas de producción**", podrá visualizar la información ingresada.



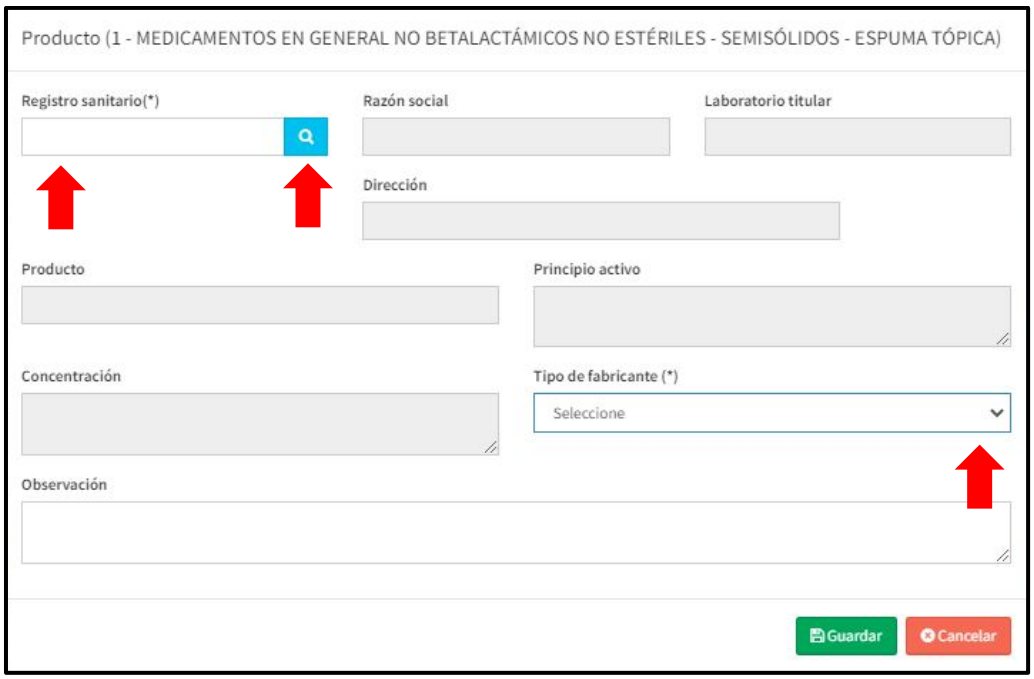
En caso de tener productos con registro sanitario debe vincularlos con el área de producción, tipo de forma farmacéutica y formas farmacéuticas correspondientes, haciendo clic en el ícono **(+)** que se encuentra en la sección "**Productos**". Se desplegará una ventana en la cual al ingresar el número de registro sanitario y actualizar dando clic en la lupa, se llenará la información a agregar. Adicionalmente se debe seleccionar que "**Tipo de fabricante**" es el laboratorio farmacéutico extranjero del producto registrado.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

Entre las opciones que podrá seleccionar en el campo "**Tipo de fabricante**" se detallan:

- Fabricante del Principio Activo
- Fabricante del Disolvente
- Laboratorio acondicionador
- Fabricante del producto terminado (Principal)
- Fabricante del producto terminado (Alterno)

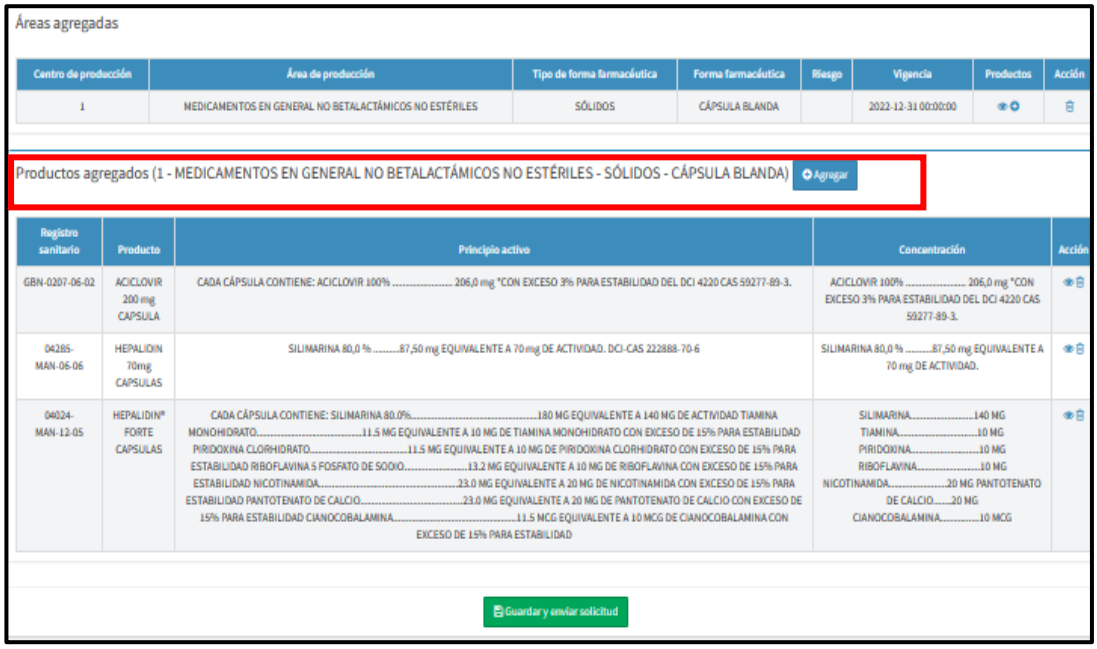
En virtud que solo se puede seleccionar una opción, si el laboratorio farmacéutico extranjero realiza todas las etapas de elaboración del producto deberá seleccionar "Fabricante del producto terminado (Principal)" o "Fabricante del producto terminado (Alterno)".



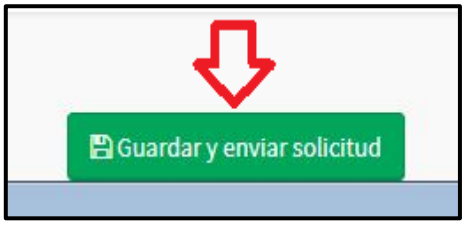
En la sección "**Productos agregados**", se visualizarán los productos agregados en cada área de producción, tipo de forma farmacéutica y formas farmacéuticas.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

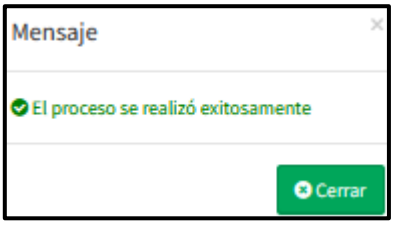


h. Una vez ingresada la información en todos los campos requeridos de las pestañas indicadas, el usuario debe dar clic en la opción "**Guardar y enviar solicitud**", enseguida se desplegará un mensaje "**¿Está seguro de realizar esta operación?**". De ser afirmativa la respuesta, seleccionar "**Confirmar**" y finalmente aparecerá el mensaje "**El proceso se realizó exitosamente**".

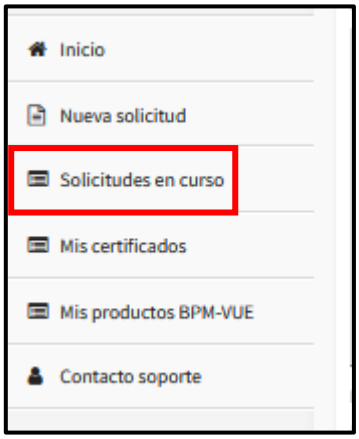




Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec



i. El usuario puede revisar el estado de su solicitud en la barra de inicio, haciendo clic en la opción "**Solicitudes en curso**". Se visualizará el estado de la solicitud como "**REGISTRADO**".





j. La ARCSA revisará en el término de quince (15) días, que toda la información y documentación esté completa y correcta.

k. En el caso que la información o documentación no se encuentre correcta o completa, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas.

l. El usuario debe ingresar al sistema con el usuario y contraseña, tal como se indica en el **literal b**. de la presente sección, y revisar el estado de la solicitud. Cuando la solicitud tenga observaciones por parte de la ARCSA, se reflejará en el campo de estado "**SUBSANACIÓN REQUERIDA**".

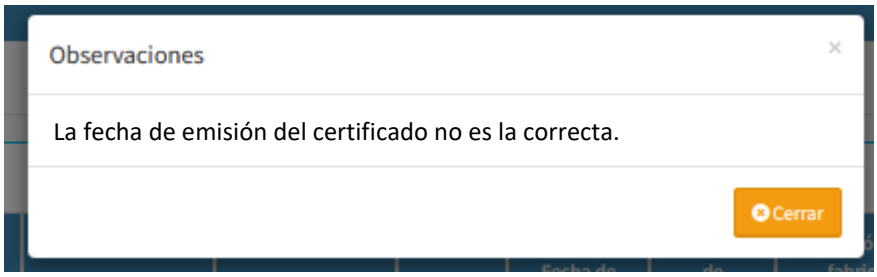
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec



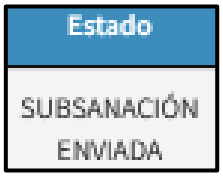
NOTA 5: Recuerde que tiene un término de sesenta (60) días para rectificar la información; y un máximo de dos subsanaciones, cada una de sesenta (60) días término. Si transcurrido este tiempo la documentación o información continua incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación.

m. Para poder visualizar la observación por parte de la ARCSA, se debe dar clic en el ícono que se encuentra en el campo "**Acción**". Posteriormente se visualizará la observación enviada por la ARCSA.
Ejemplo de observación: La fecha de emisión del certificado no es la correcta.





n. Cuando se ha realizado la rectificación solicitada, el estado reflejará "**SUBSANACIÓN ENVIADA**"



o. Cuando toda la información y documentación esté completa y correcta, y no existan observaciones por parte de la ARCSA, la solicitud de registro de Certificado de BPM o del CPF será aprobada, y el usuario podrá verificar en el campo "**Mis certificados**" la solicitud

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

aprobada y el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF, código que deberá ingresar en el formulario de inscripción, modificación y renovación al registro sanitario en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), en la sección "Datos de Solicitante", en el campo que corresponda. A su vez podrá descargar el certificado de dicho registro.

El registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o CPF tendrá la misma vigencia del certificado emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante y/o por la Autoridad Sanitaria de Alta Vigilancia o de Referencia Regional. En caso excepcional, si el certificado de BPM o CPF extranjero no indica fecha de vigencia ni tampoco existe algún pronunciamiento o comunicado oficial por parte de la autoridad emisora, mediante el cual se establezca la vigencia de los certificados de BPM o CPF, la fecha de vigencia del registro de dicho certificado en el Ecuador no será superior a dos (2) años, contados a partir de la fecha de expedición del certificado.



La Dirección Técnica de Buenas Prácticas y Permisos, o quien ejerza sus competencias, publicará cada quince (15) días en la página web de la ARCSA la base de datos actualizada de los laboratorios farmacéuticos extranjeros con código de registro del certificado de BPM o del CPF.

2.2. RENOVACIÓN DEL CÓDIGO DE REGISTRO DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS O DEL CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (CPF)

Para renovar el código de registro del certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros o del CPF, el regulado **debe ingresar la solicitud de renovación con al menos treinta (30) días término, previos a la fecha de vencimiento del Certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF**; sin perjuicio a que se inicien las acciones legales respectivas en el caso que el código de registro del certificado caduque y el regulado no haya solventado las observaciones que hubiera emitido la Agencia.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

Cuando el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF caduque mientras la Agencia se encuentra en proceso de revisión de la documentación ingresada, no se ejercerá ningún tipo de acción legal.

Para ingresar la solicitud de renovación del código de registro del certificado de BPM o del CPF se deben seguir los siguientes pasos:

a. El usuario debe Ingresar al siguiente enlace: https://aplicaciones.arcsa.gob.ec/bp-frontend/autenticacion/login correspondiente al "**Sistema BPM**".

b. Se visualizará la siguiente pantalla en la cual el regulado debe ingresar su "**usuario**" y "**contraseña**" (usuario y contraseña creados para el sistema de permiso de funcionamiento). Llenados los campos dar clic en "**Entrar**".



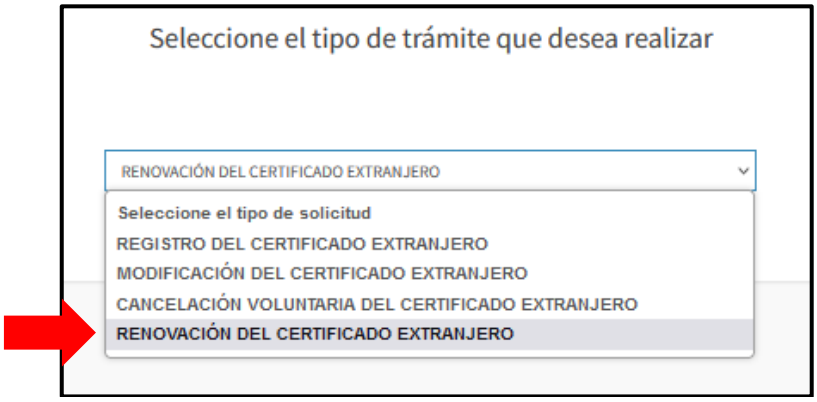
c. Una vez que ingrese al sistema, se reflejará la información del usuario y la pantalla de inicio, en la que debe escoger la opción "**BP Establecimientos – Laboratorios Farmacéuticos Extranjeros**".

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR



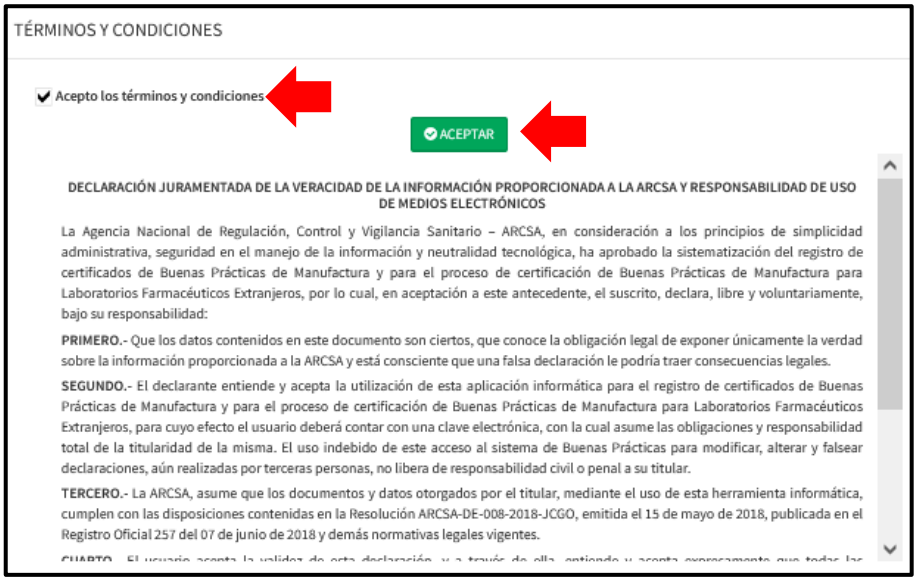
d. El usuario debe seleccionar el tipo de trámite "**RENOVACIÓN DEL CERTIFICADO EXTRANJERO**" y dar clic en el botón "**Iniciar**".





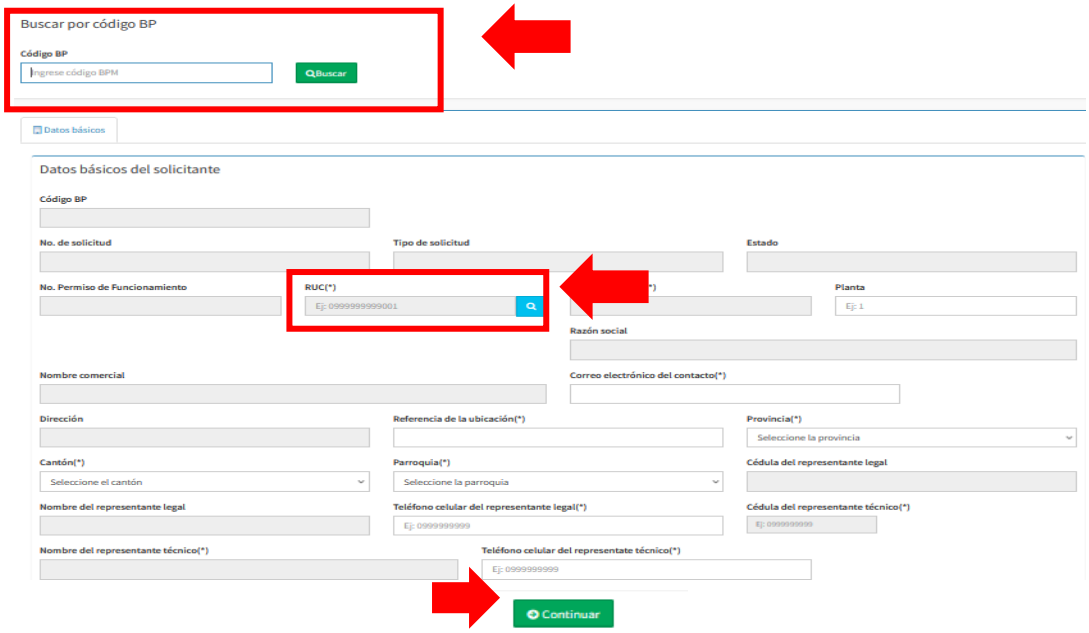
e. Se visualizará la declaración juramentada sobre la veracidad de la información que va a ingresar, el usuario debe leer detenidamente toda la declaración, y de estar de acuerdo dar clic en la opción "**Acepto los términos y condiciones**", finalmente seleccionar el botón "**ACEPTAR**".

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec



f. Al aceptar los términos y condiciones, aparecerá la siguiente pantalla, en la sección "**Código BP**" el usuario debe ingresar **el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF emitido por la ARCSA que requiere renovar**, y seleccionar "**Buscar**".

El usuario debe actualizar la información de datos básicos, dando clic en la lupa que se encuentra en el campo "**RUC**" y digitando la información correspondiente en los campos habilitados.



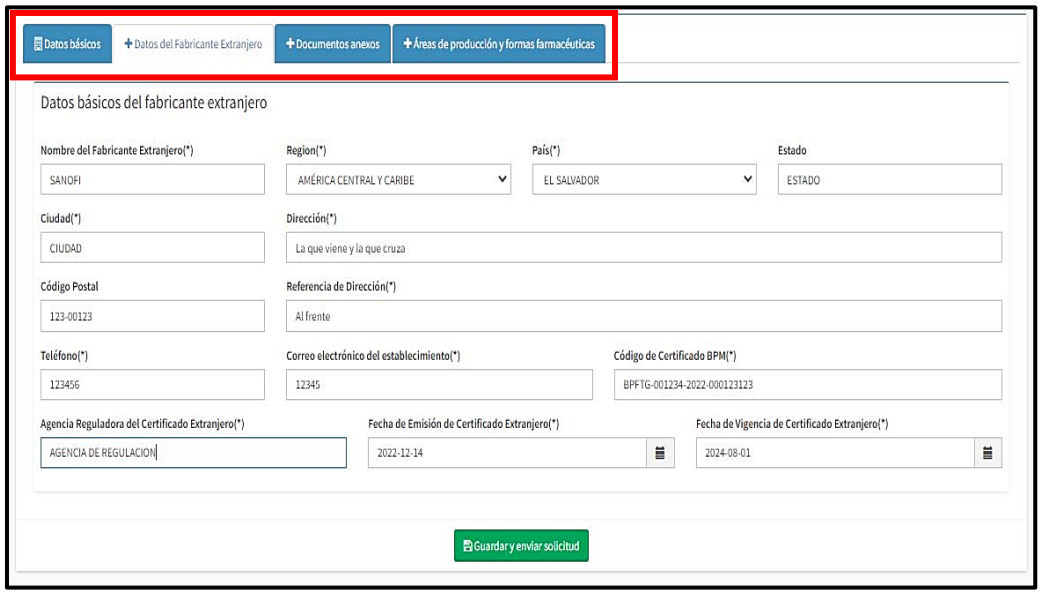
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

Los campos que no se encuentran habilitados son aquellos datos que constan en el sistema de permisos de funcionamiento, cualquier dato que no se encuentre correcto debe solicitar la actualización de la información en el sistema de permisos de funcionamiento, previo al envío de la solicitud.

g. Al ingresar la información correspondiente a los "**Datos básicos**" y dar clic en "**Continuar**" se habilitarán las pestañas de "**Datos del fabricante extranjero**", "**Documentos Anexos**" y "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**".

NOTA 6: El regulado debe verificar que toda la información correspondiente a "**Datos básicos**" esté correcta, antes de dar clic en "**Continuar**", en virtud que posteriormente no podrá editarse dicha información.

La información que se visualice en las pestañas antes mencionadas será aquella ingresada previamente, solo si la información ha tenido cambios, la misma debe actualizarse.



NOTA 7: Los campos que tienen un asterisco "*****" se deben llenar obligatoriamente.

En la pestaña "**Datos del Fabricante Extranjero**", debe registrar la información que consta en el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del laboratorio farmacéutico extranjero o del Certificado de Producto Farmacéutico – CPF vigente.

En la pestaña de "**Documentos anexos**", se debe adjuntar los siguientes documentos de forma obligatoria:

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

- Certificado de BPM (certificado físico o electrónico) vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante y/o por la Autoridad Sanitaria de Alta Vigilancia o de Referencia Regional; o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM.

  El certificado de BMP o el CPF deben estar en idioma castellano o inglés y estar debidamente apostillado o consularizado, según corresponda, a excepción de los certificados electrónicos que puedan ser descargados en formato PDF directamente del portal web oficial de la Autoridad emisora, los cuales no deben legalizarse (apostillarse o consularizarse).

  El Certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o CPF debe ser conforme el modelo recomendado por la OMS o especificar como mínimo los datos del laboratorio farmacéutico, vigencia y alcance de la certificación.

  Si la información mínima no está contemplada en el certificado de BPM o CPF, el solicitante o titular del registro sanitario, podrá adjuntar documentos adicionales emitidos por la misma autoridad emisora del certificado en la cual se describa la información faltante. El laboratorio farmacéutico extranjero podrá emitir aclaraciones a la información del alcance contemplada en el certificado de BPM o CPF.

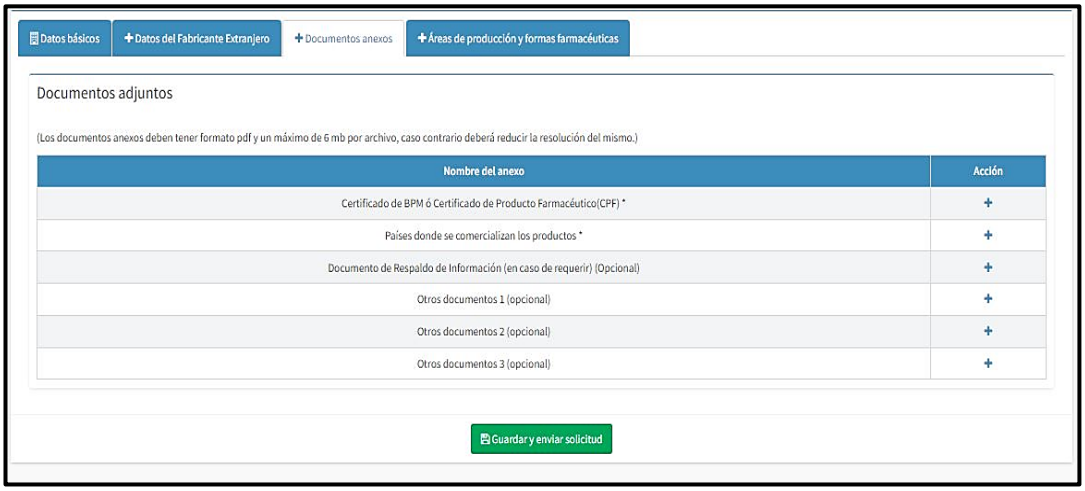
  NOTA 8: En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

  NOTA 9: En casos excepcionales, cuando el laboratorio farmacéutico extranjero se encuentre aún en proceso de renovación de la certificación de BPM, el regulado debe presentar un documento emitido por la autoridad competente que otorgó la certificación de BPM inicialmente en el cual se detalle que el establecimiento se encuentra en proceso de renovación, con la finalidad que ARCSA pueda extender la vigencia del código de registro del certificado por un (1) año, contado a partir del ingreso de la solicitud de renovación. Si el documento en mención es emitido de forma física el regulado debe presentar una declaración juramentada debidamente notarizada en el país indicando la veracidad del mismo; si el documento es digital debe poderse descargar directamente del portal web oficial de la autoridad emisora, indicando el enlace de verificación.
  Dentro del plazo del año, descrito en el inciso anterior, el solicitante o titular del registro sanitario debe ingresar el Certificado de BPM renovado, a través de la herramienta informática “Sistema BPM”; caso contrario la Agencia iniciará las acciones legales respectivas por la caducidad del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

- Listado de países donde se comercializa el producto, que incluya el número de registro sanitario y nombre del producto en el país donde se comercializa el mismo, añadiendo a Ecuador. (**Formato 5**. Países donde se comercializan el o los productos - FE-B.3.4.2-LF-02-05).
- Otros certificados de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigentes emitidos por Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con los mismos; y,
- Documento de respaldo donde justifique los cambios solicitados durante la renovación requerida, cuando aplique.

Para adjuntar los documentos se debe dar clic en el signo "**+**", se abrirá la pantalla de búsqueda del documento, se debe seleccionar el documento que corresponda y dar clic en "**Aceptar**". Los campos que tienen un asterisco "*****" se deben llenar obligatoriamente.

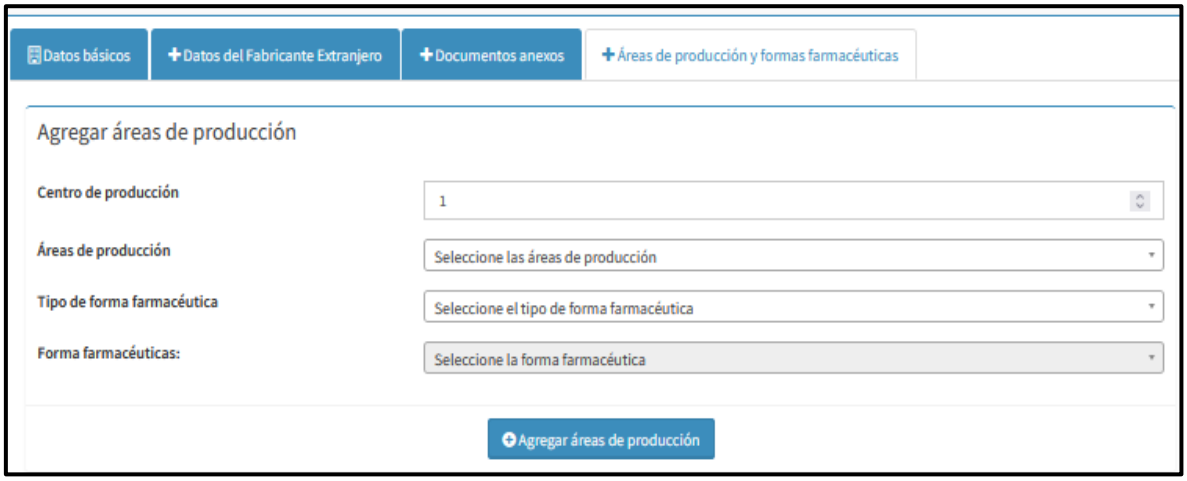


NOTA 10: Los documentos deben ser formato PDF y tener un máximo de 6MB por archivo, caso contrario deberá reducir la resolución del archivo.

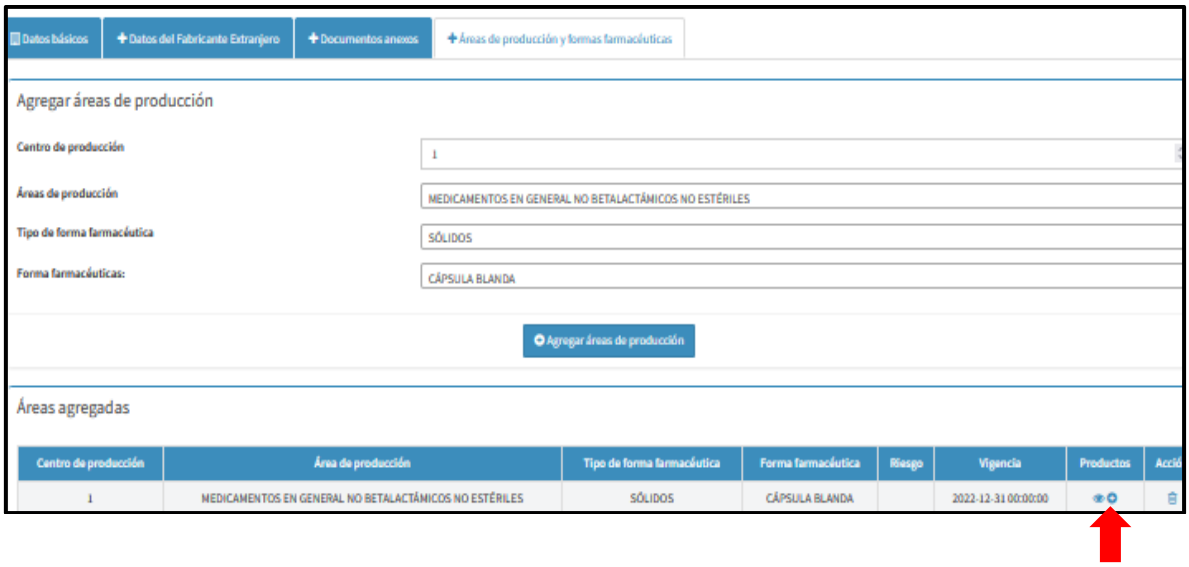
En la pestaña de "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**", debe registrar las áreas de producción con sus respectivos tipos de forma farmacéutica y formas farmacéuticas que correspondan al o los productos que comercializa o pretende comercializar en el Ecuador.

NOTA 11: Únicamente si han existido cambios en las áreas de producción y/o formas farmacéuticas se deberá realizar este paso, caso contrario se mantendrán aquellas áreas de producción y formas farmacéuticas inicialmente ingresadas en la herramienta informática. Si la información ingresada no ha tenido ningún cambio se podrá continuar con el paso descrito en el literal h. de la presente sección.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec



Al hacer clic en el botón "**Agregar áreas de producción**", podrá visualizar la información ingresada.



Se debe vincular los productos con registro sanitario que correspondan al área de producción, tipo de forma farmacéutica y formas farmacéuticas, haciendo clic en el ícono **(+)** que se encuentra en la sección "**Productos**". Se desplegará una ventana en la cual al ingresar el número de registro sanitario y actualizar dando clic en la lupa, se llenará la información a agregar. Adicionalmente se debe seleccionar que "**Tipo de fabricante**" es el laboratorio farmacéutico extranjero del producto registrado.

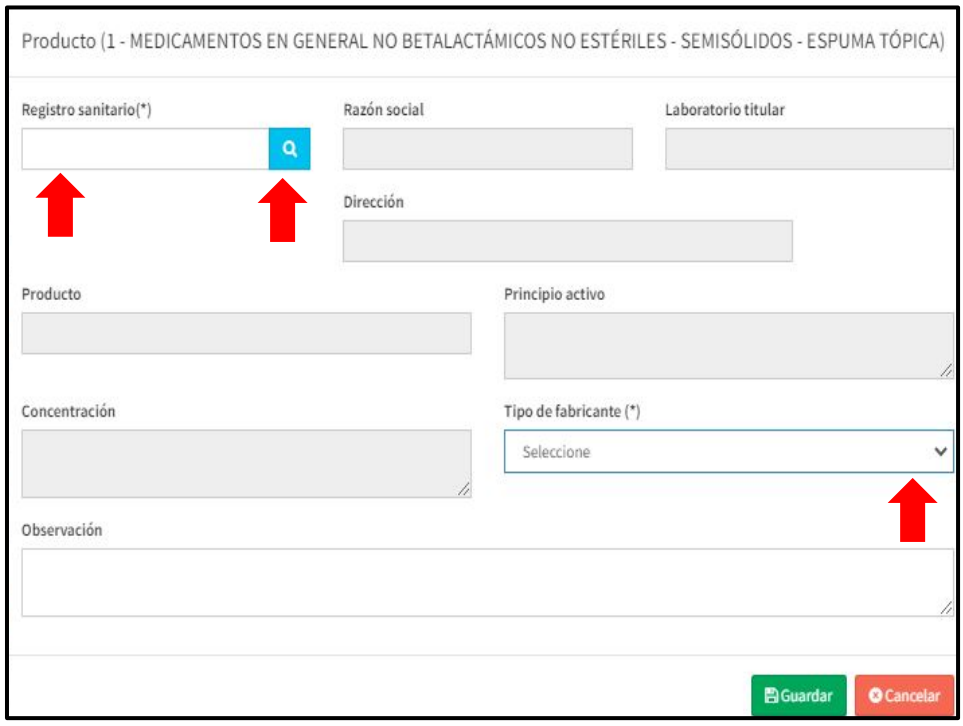
Entre las opciones que podrá seleccionar en el campo "**Tipo de fabricante**" se detallan:

- Fabricante del Principio Activo
- Fabricante del Disolvente

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

- Laboratorio acondicionador
- Fabricante del producto terminado (Principal)
- Fabricante del producto terminado (Alterno)

En virtud que solo se puede seleccionar una opción, si el laboratorio farmacéutico extranjero realiza todas las etapas de elaboración del producto deberá seleccionar “Fabricante del producto terminado (Principal)” o “Fabricante del producto terminado (Alterno)”.



En la sección “**Productos agregados**”, se visualizarán los productos agregados en cada área de producción, tipo de forma farmacéutica y formas farmacéuticas.

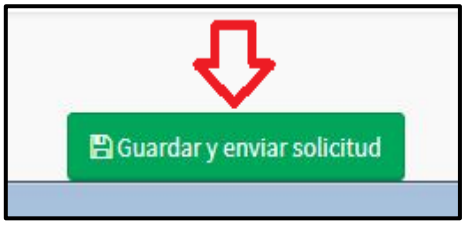
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.

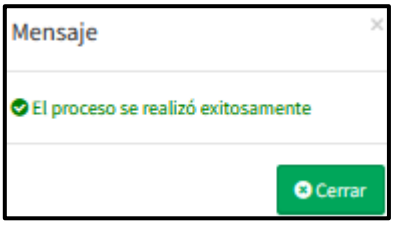


h. Una vez ingresada la información en todos los campos requeridos de las pestañas indicadas, el usuario debe dar clic en la opción "**Guardar y enviar solicitud**", enseguida se desplegará un mensaje "**¿Está seguro de realizar esta operación?**". De ser afirmativa la respuesta, seleccionar "**Confirmar**" y finalmente aparecerá el mensaje "**El proceso se realizó exitosamente**".

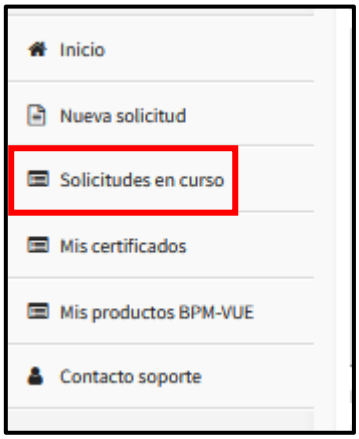




Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec



i. El usuario puede revisar el estado de su solicitud en la barra de inicio, haciendo clic en la opción "**Solicitudes en curso**". Se visualizará el estado de la solicitud como "**REGISTRADO**".





j. La ARCSA revisará en el término de quince (15) días, que toda la información y documentación esté completa y correcta.

k. En el caso que la información o documentación se encuentre incompleta o incorrecta, se devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas.

l. El usuario debe ingresar al sistema con el usuario y contraseña, tal como se indica en el **literal b**. de la presente sección, y revisar el estado de la solicitud. Cuando la solicitud tenga observaciones por parte de la ARCSA, se reflejará en el campo de estado "**SUBSANACIÓN REQUERIDA**".

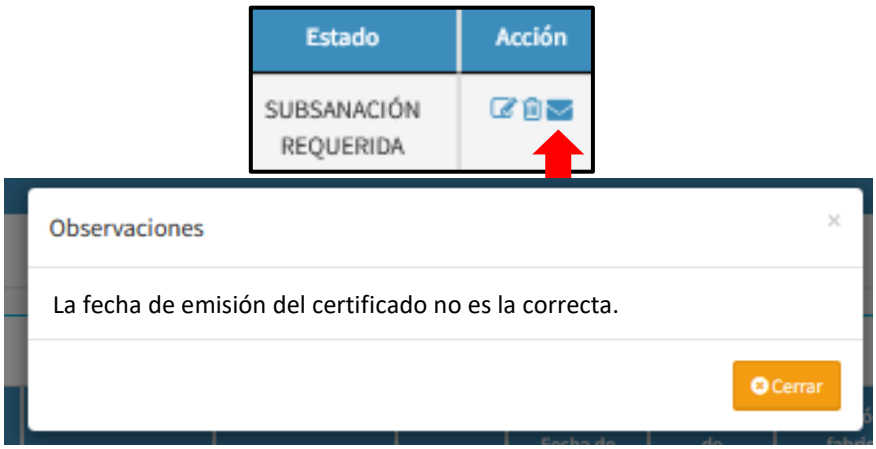


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

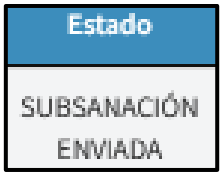
GOBIERNO DEL ECUADOR

NOTA 12: Recuerde que tiene un término de sesenta (60) días para rectificar la información; y un máximo de dos subsanaciones, cada una de sesenta (60) días término. Si transcurrido este tiempo la documentación o información continua incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación.

m. Para poder visualizar la observación por parte de la ARCSA, se debe dar clic en el ícono que se encuentra en el campo "**Acción**". Posteriormente se visualizará la observación enviada por la ARCSA.
Ejemplo de observación: La fecha de emisión del certificado no es la correcta.



n. Cuando se ha realizado la rectificación solicitada, el estado reflejará "**SUBSANACIÓN ENVIADA**"

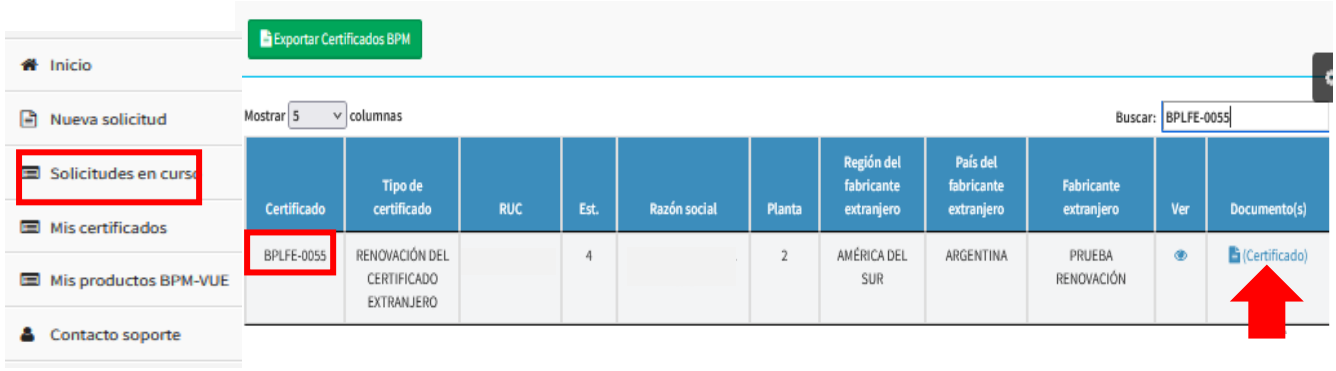


o. Cuando la información se encuentre completa y correcta, y no existan observaciones por parte de la ARCSA, la solicitud de renovación del código de registro del Certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF será aprobada, y el usuario podrá verificar en el campo "**Mis certificados**" la solicitud aprobada y el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF, código que deberá ingresar en el formulario de inscripción, modificación y renovación al registro sanitario en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), en la sección "Datos de Solicitante", en el campo que corresponda. A su vez podrá descargar el certificado de dicho registro.

El registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o CPF tendrá la misma vigencia del certificado emitido por la autoridad competente del país de origen del

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

fabricante y/o por la Autoridad Sanitaria de Alta Vigilancia o de Referencia Regional. En caso excepcional, si el certificado de BPM o CPF extranjero no indica fecha de vigencia ni tampoco existe algún pronunciamiento o comunicado oficial por parte de la autoridad emisora, mediante el cual se establezca la vigencia de los certificados de BPM o CPF, la fecha de vigencia del registro de dicho certificado en el Ecuador no será superior a dos (2) años, contados a partir de la fecha de expedición del certificado.



2.3. MODIFICACIÓN DEL CÓDIGO DE REGISTRO DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO O DEL CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (CPF)

De existir cambios en el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero o en el Certificado de Producto Farmacéutico, el solicitante o titular del registro sanitario debe ingresar la solicitud de modificación del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF emitido por ARCSA.

Las modificaciones permitidas en el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF son las siguientes:

1. Cambio de razón social del solicitante o titular del registro sanitario en el territorio nacional;
2. Cambio de dirección del sitio de fabricación extranjera, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones;

NOTA 13: En los casos en que el cambio de dirección del sitio de fabricación extranjera implique un cambio de instalaciones físicas, el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud de registro del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o del Certificado de Producto Farmacéutico (CPF), según corresponda.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

3. Cambio del nombre de sitio de fabricación del laboratorio extranjero;
4. Inclusión o eliminación de áreas o líneas de producción conforme al certificado emitido por el ente regulador extranjero;
5. Inclusión o eliminación de países en los cuales comercializa el producto; y,
6. Otras que ocurran en el certificado emitido por la autoridad competente del país de origen y/o por una autoridad de alta vigilancia sanitaria.

Para realizar la modificación del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF, el regulado debe seguir los siguientes pasos:

a. El usuario debe Ingresar al siguiente enlace: https://aplicaciones.arcsa.gob.ec/bp-frontend/autenticacion/login, correspondiente al "**Sistema BPM**".

b. Se visualizará la siguiente pantalla en la cual el regulado debe ingresar su "**usuario**" y "**contraseña**" (usuario y contraseña creados para el sistema de permiso de funcionamiento). Llenados los campos dar clic en "**Entrar**".



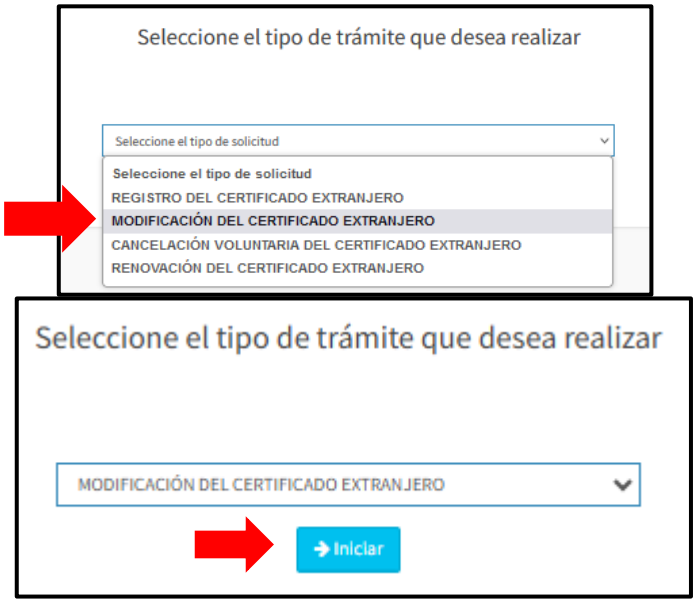
c. Una vez que ingrese al sistema, se reflejará la información del usuario y la pantalla de inicio, en la que debe escoger la opción "**BP Establecimientos – Laboratorios Farmacéuticos Extranjeros**".

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.



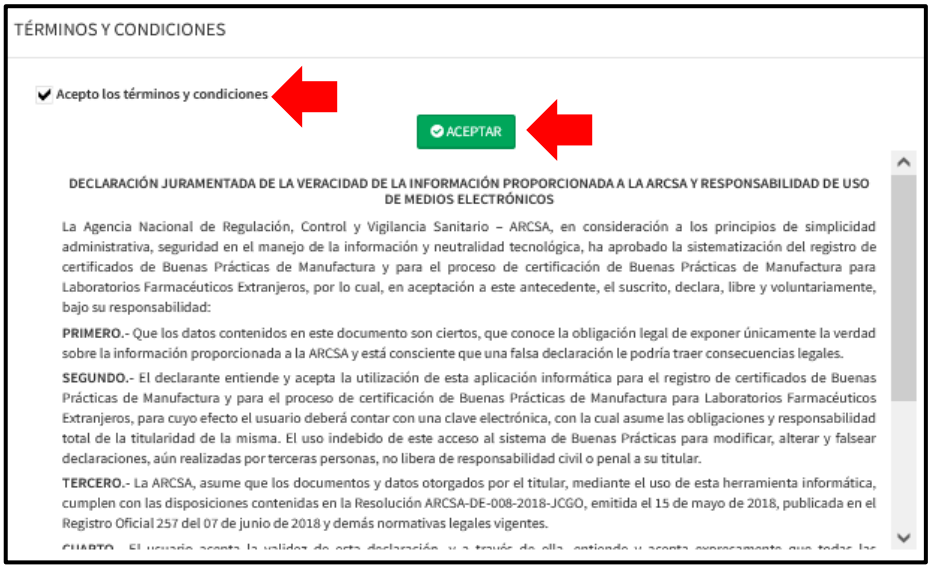
d. El usuario debe seleccionar el tipo de trámite "**MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO EXTRANJERO**" y dar clic en el botón "**Iniciar**"



e. Se visualizará la declaración juramentada sobre la veracidad de la información que va a ingresar, el usuario debe leer detenidamente toda la declaración, y de estar de acuerdo dar clic en la opción "**Acepto los términos y condiciones**", finalmente seleccionar el botón "**ACEPTAR**".

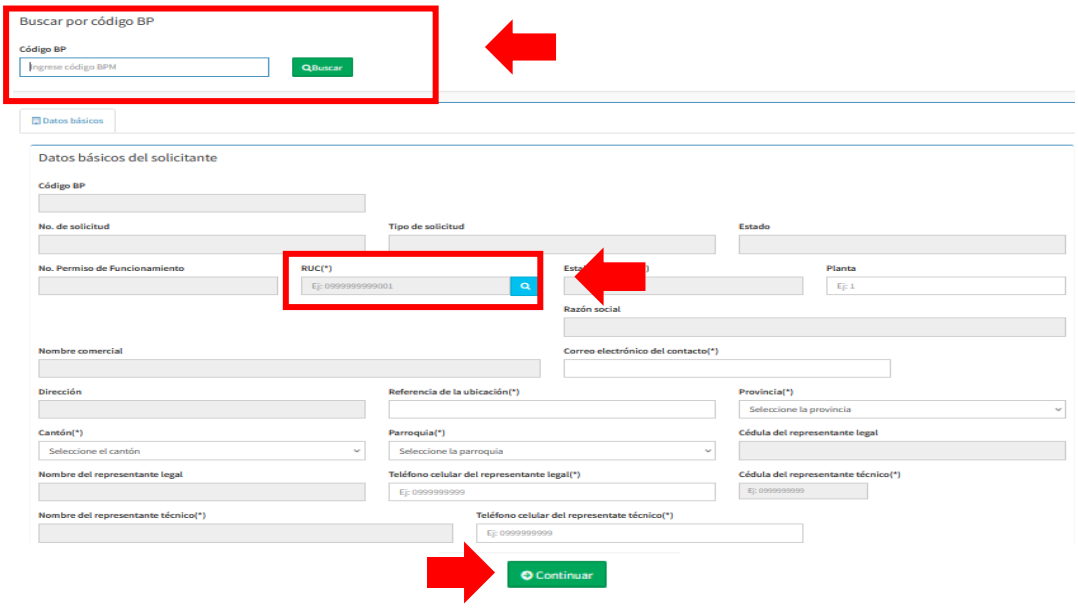
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.



f. Al aceptar los términos y condiciones, aparecerá la siguiente pantalla, en la sección "**Código BP**" el usuario debe ingresar el **código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF emitido por la ARCSA que requiere modificar**, y seleccionar "**Buscar**".

El usuario debe actualizar la información de datos básicos, dando clic en la lupa que se encuentra en el campo "**RUC**" y digitando la información correspondiente en los campos habilitados.



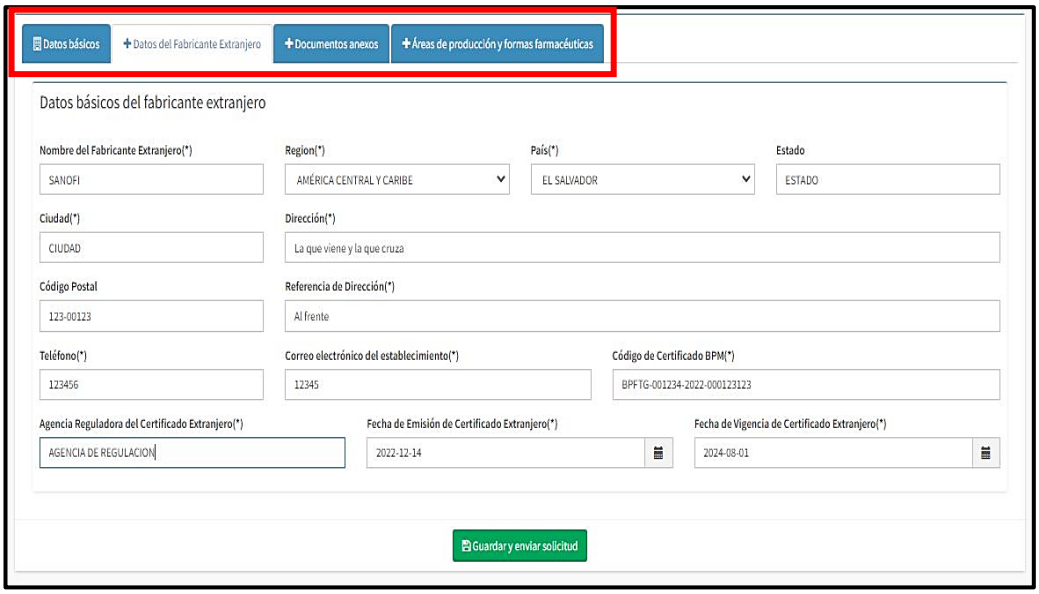
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

Los campos que no se encuentran habilitados son aquellos datos que constan en el sistema de permisos de funcionamiento, cualquier dato que no se encuentre correcto debe solicitar la actualización de la información en el sistema de permisos de funcionamiento, previo al envío de la solicitud.

g. Al ingresar la información correspondiente a los "**Datos básicos**" y dar clic en "**Continuar**" se habilitarán las pestañas de "**Datos del fabricante extranjero**", "**Documentos Anexos**" y "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**".

NOTA 14: El regulado debe verificar que toda la información correspondiente a "**Datos básicos**" esté correcta, antes de dar clic en "**Continuar**", en virtud que posteriormente no podrá editarse dicha información.

La información que se visualice en las pestañas antes mencionadas será aquella ingresada previamente, solo si la información ha tenido cambios, la misma debe actualizarse.



NOTA 15: Los campos que tienen un asterisco "*" se deben llenar obligatoriamente.

En la pestaña "**Datos del Fabricante Extranjero**", debe registrar la información que consta en el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del laboratorio farmacéutico extranjero o del Certificado de Producto Farmacéutico – CPF vigente.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

En la pestaña de "**Documentos anexos**", se debe adjuntar los siguientes documentos de forma obligatoria:

- Certificado de BPM (certificado físico o electrónico) vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante y/o por Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional; o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM. El certificado de BMP o el CPF deben estar en idioma castellano o inglés y estar debidamente apostillado o consularizado, según corresponda, a excepción de los certificados electrónicos que puedan ser descargados en formato PDF directamente del portal web oficial de la Autoridad emisora, los cuales no deben legalizarse (apostillarse o consularizarse).

  El Certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o CPF debe ser conforme el modelo recomendado por la OMS o especificar como mínimo los datos del laboratorio farmacéutico, vigencia y alcance de la certificación.

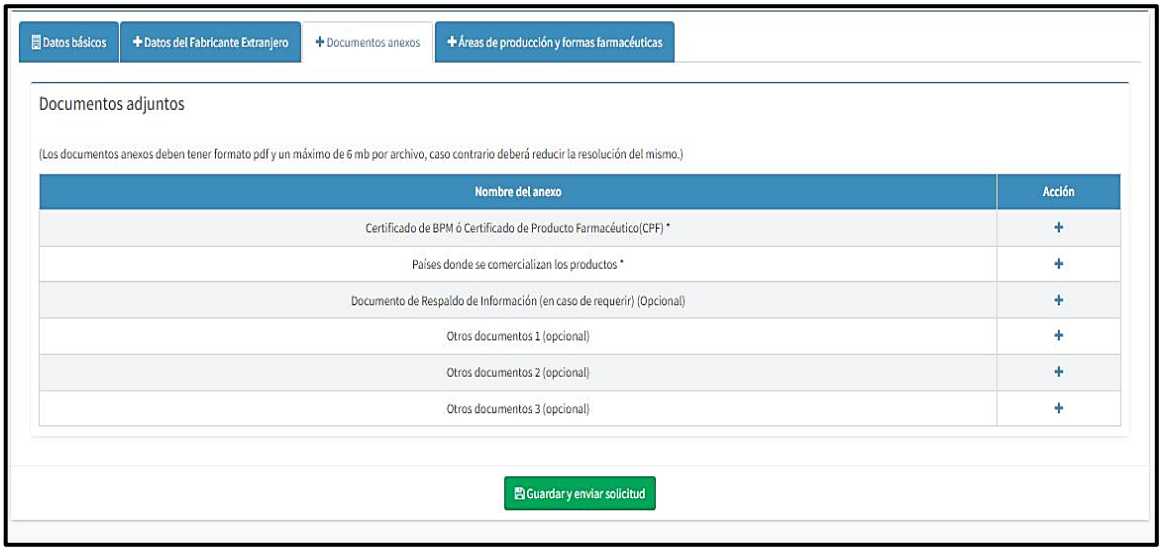
  Si la información mínima no está contemplada en el certificado de BPM o CPF, el solicitante o titular del registro sanitario, podrá adjuntar documentos adicionales emitidos por la misma autoridad emisora del certificado en la cual se describa la información faltante. El laboratorio farmacéutico extranjero podrá emitir aclaraciones a la información del alcance contemplada en el certificado de BPM o CPF.

  NOTA 16: En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

- Listado de países donde se comercializa el producto, que incluya el número de registro sanitario y nombre del producto en el país donde se comercializa el mismo, añadiendo a Ecuador. (**Formato 5**. Países donde se comercializan el o los productos - FE-B.3.4.2-LF-02-05);
- Otros certificados de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigentes emitidos por Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con los mismos; y,
- Documento de respaldo donde justifique los cambios solicitados para la modificación requerida, según corresponda.

Para adjuntar los documentos se debe dar clic en el signo "**+**", se abrirá la pantalla de búsqueda del documento, se debe seleccionar el documento que corresponda y dar clic en "**Aceptar**". Los campos que tienen un asterisco "*****" se deben llenar obligatoriamente.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec



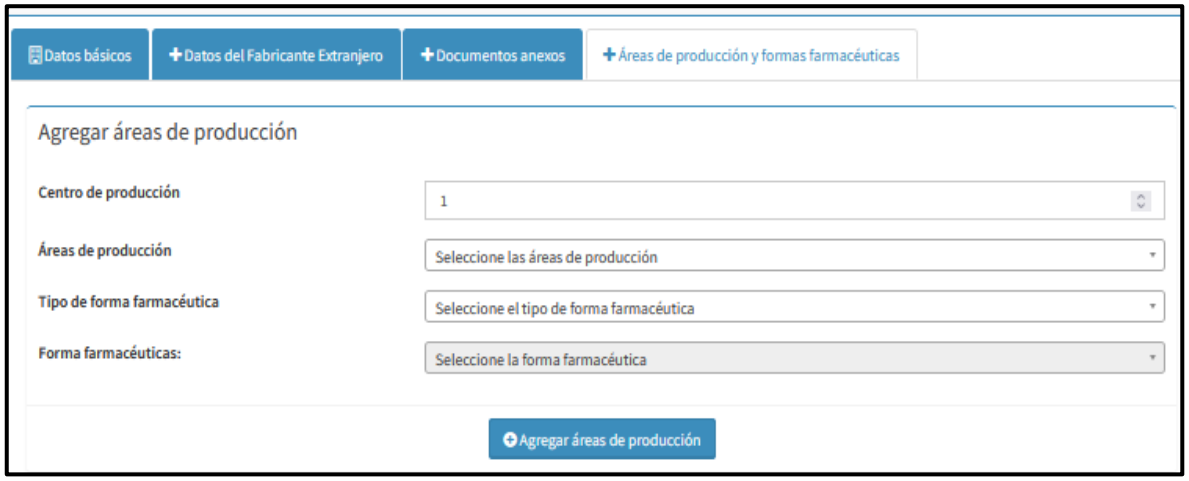
NOTA 17: Los documentos deben ser formato PDF y tener un máximo de 6MB por archivo, caso contrario deberá reducir la resolución del archivo.

En la pestaña de "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**", debe registrar las áreas de producción con sus respectivos tipos de forma farmacéutica y formas farmacéuticas que correspondan al o los productos que comercializa o pretende comercializar en el Ecuador.

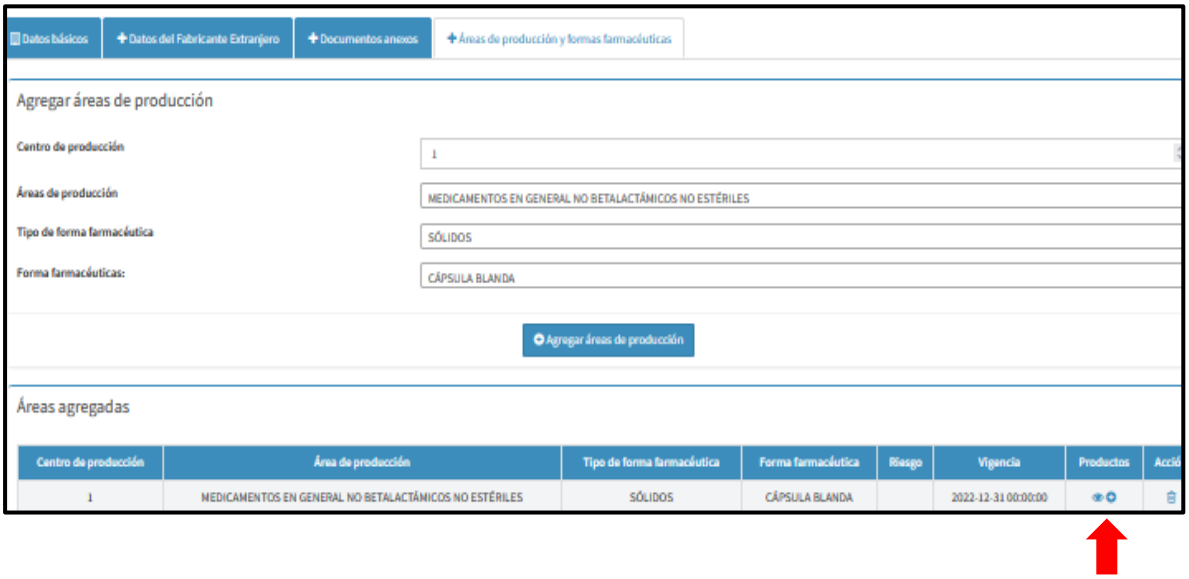
NOTA 18: Únicamente si han existido cambios en las áreas de producción y/o formas farmacéuticas se deberá realizar este paso, caso contrario se mantendrán aquellas áreas de producción y formas farmacéuticas inicialmente ingresadas en la herramienta informática. Si la información ingresada no ha tenido ningún cambio se podrá continuar con el paso descrito en el literal h. de la presente sección.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.



Al hacer clic en el botón "**Agregar áreas de producción**", podrá visualizar la información ingresada.



Se debe vincular los productos con registro sanitario que correspondan al área de producción, tipo de forma farmacéutica y formas farmacéuticas, haciendo clic en el ícono **(+)** que se encuentra en la sección "**Productos**". Se desplegará una ventana en la cual al ingresar el número de registro sanitario y actualizar dando clic en la lupa, se llenará la información a agregar. Adicionalmente se debe seleccionar que "**Tipo de fabricante**" es el laboratorio farmacéutico extranjero del producto registrado.

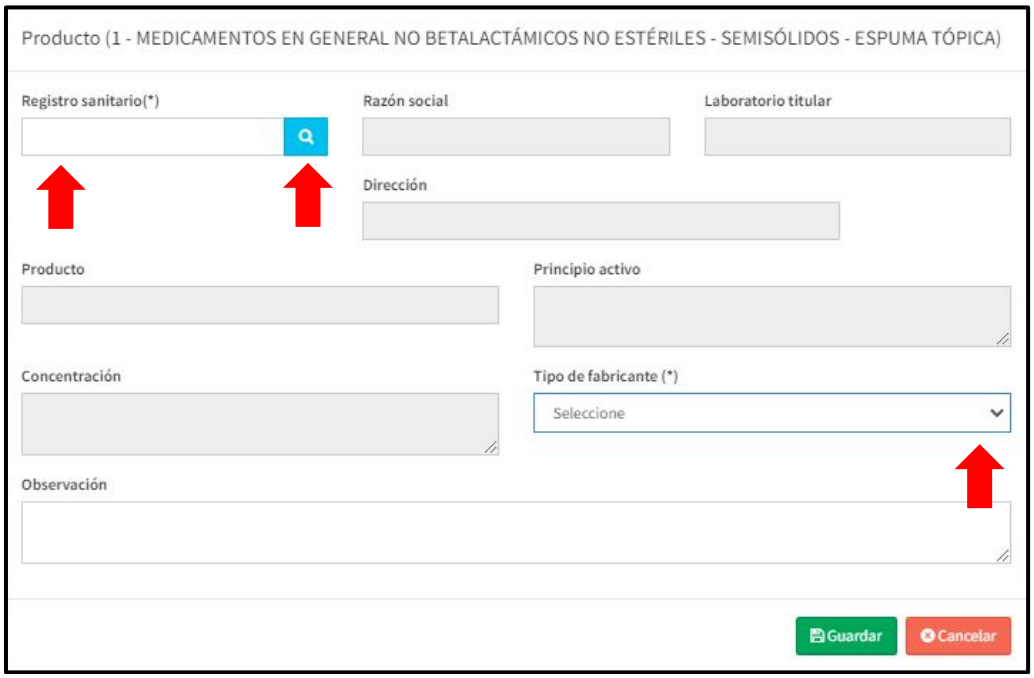
Entre las opciones que podrá seleccionar en el campo "**Tipo de fabricante**" se detallan:

- Fabricante del Principio Activo

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

- Fabricante del Disolvente
- Laboratorio acondicionador
- Fabricante del producto terminado (Principal)
- Fabricante del producto terminado (Alterno)

En virtud que solo se puede seleccionar una opción, si el laboratorio farmacéutico extranjero realiza todas las etapas de elaboración del producto deberá seleccionar "Fabricante del producto terminado (Principal)" o "Fabricante del producto terminado (Alterno)".



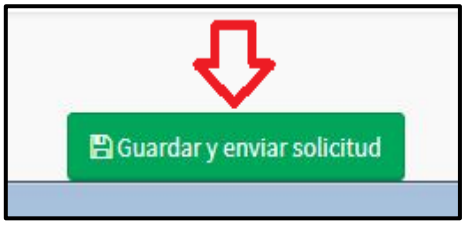
En la sección "**Productos agregados**", se visualizarán los productos agregados en cada área de producción, tipo de forma farmacéutica y formas farmacéuticas.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.

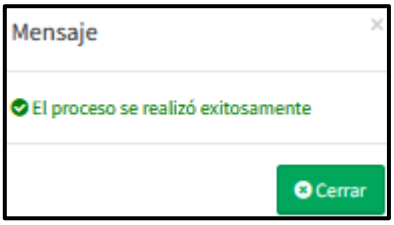


h. Una vez ingresada la información en todos los campos requeridos de las pestañas indicadas, el usuario debe dar clic en la opción "**Guardar y enviar solicitud**", enseguida se desplegará un mensaje "**¿Está seguro de realizar esta operación?**". De ser afirmativa la respuesta, seleccionar "**Confirmar**" y finalmente aparecerá el mensaje "**El proceso se realizó exitosamente**".

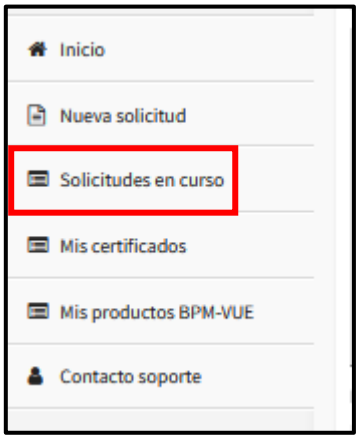




Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec



i. El usuario puede revisar el estado de su solicitud en la barra de inicio, haciendo clic en la opción "**Solicitudes en curso**". Se visualizará el estado de la solicitud como "**REGISTRADO**".





j. La ARCSA revisará en el término de quince (15) días, que toda la información y documentación esté completa y correcta.

k. En el caso que la información o documentación no se encuentre correcta o completa, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas.

l. El usuario debe ingresar al sistema con el usuario y contraseña, tal como se indica en el **literal b**. de la presente sección, y revisar el estado de la solicitud. Cuando la solicitud tenga observaciones por parte de la ARCSA, se reflejará en el campo de estado "**SUBSANACIÓN REQUERIDA**".

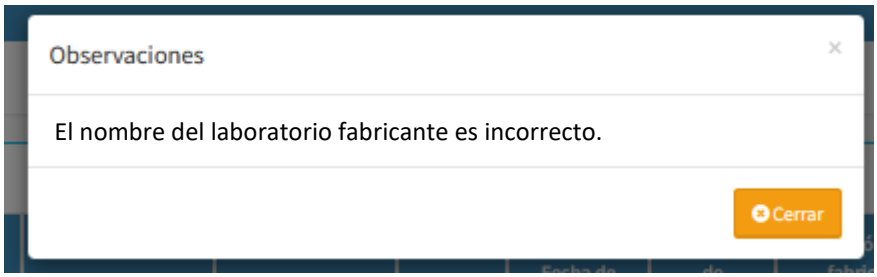


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

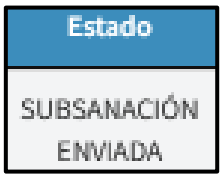
NOTA 19: Recuerde que tiene un término de sesenta (60) días para rectificar la información; y un máximo de dos subsanaciones, cada una de sesenta (60) días término. Si transcurrido este tiempo la documentación o información continua incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación.

m. Para poder visualizar la observación por parte de la ARCSA, se debe dar clic en el ícono que se encuentra en el campo "**Acción**". Posteriormente se visualizará la observación enviada por la ARCSA.
Ejemplo de observación: El nombre del laboratorio fabricante es incorrecto.





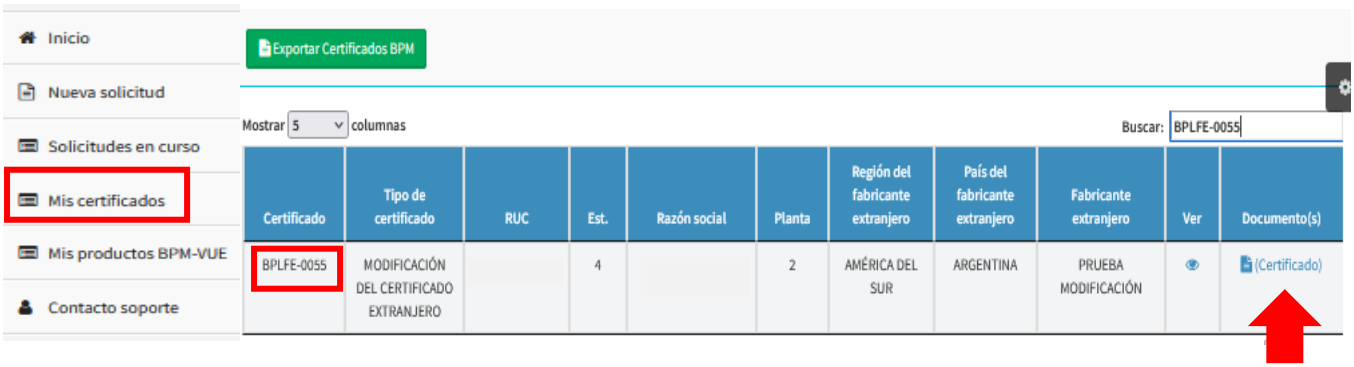
n. Cuando se ha realizado la rectificación solicitada, el estado reflejará "**SUBSANACIÓN ENVIADA**"



o. Cuando la información se encuentre completa y correcta, y no existan observaciones por parte de la ARCSA, la solicitud de modificación del código de registro del Certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF será aprobada, y el usuario podrá verificar en el campo "**Mis certificados**" la solicitud aprobada y el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF, código que deberá ingresar en el formulario de inscripción, modificación y renovación al registro sanitario en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), en la sección "Datos de Solicitante", en el campo que corresponda. A su vez podrá descargar el certificado de dicho registro.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

El registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o CPF tendrá la misma vigencia del certificado emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante y/o por la Autoridad Sanitaria de Alta Vigilancia o de Referencia Regional. En caso excepcional, si el certificado de BPM o CPF extranjero no indica fecha de vigencia ni tampoco existe algún pronunciamiento o comunicado oficial por parte de la autoridad emisora, mediante el cual se establezca la vigencia de los certificados de BPM o CPF, la fecha de vigencia del registro de dicho certificado en el Ecuador no será superior a dos (2) años, contados a partir de la fecha de expedición del certificado.



2.4. CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CÓDIGO DE REGISTRO DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO O DEL CERTIFICADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICO (CPF)

NOTA 20: Para solicitar la cancelación voluntaria del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF, el usuario debe tener en consideración que no debe contar con registros sanitarios vinculados a ese código, o contar con otro código vigente al cual estén vinculados dichos registros sanitarios, esta información estará sujeta a verificación por parte de la ARCSA.

El usuario que requiera la cancelación voluntaria del código de registro del certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros o del CPF, debe realizarlo en la herramienta informática de la ARCSA, siguiendo los siguientes pasos:

a. El usuario debe Ingresar al siguiente enlace: https://aplicaciones.arcsa.gob.ec/bp-frontend/autenticacion/login correspondiente al "**Sistema BPM**".

b. Se visualizará la siguiente pantalla en la cual el regulado debe ingresar su "**usuario**" y "**contraseña**" (usuario y contraseña creados para el sistema de permiso de funcionamiento). Llenados los campos dar clic en "**Entrar**".

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

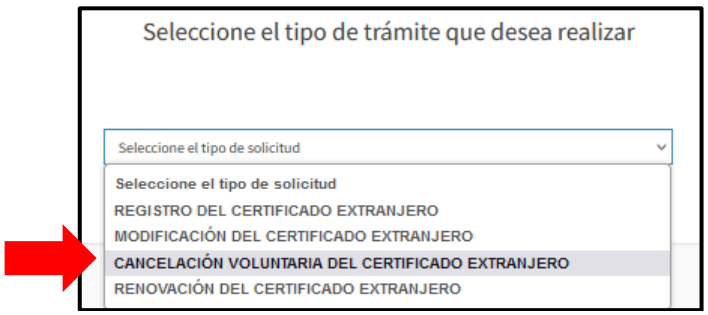
ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.



c. Una vez que ingrese al sistema, se reflejará la información del usuario y la pantalla de inicio, en la que debe escoger la opción "**BP Establecimientos – Laboratorios Farmacéuticos Extranjeros**".



d. El usuario debe seleccionar el tipo de trámite "**CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO EXTRANJERO**" y dar clic en el botón "**Iniciar**".



Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.



e. Se visualizará la declaración juramentada sobre la veracidad de la información que va a ingresar, el usuario debe leer detenidamente toda la declaración, y de estar de acuerdo dar clic en la opción "**Acepto los términos y condiciones**", finalmente seleccionar el botón "**ACEPTAR**".

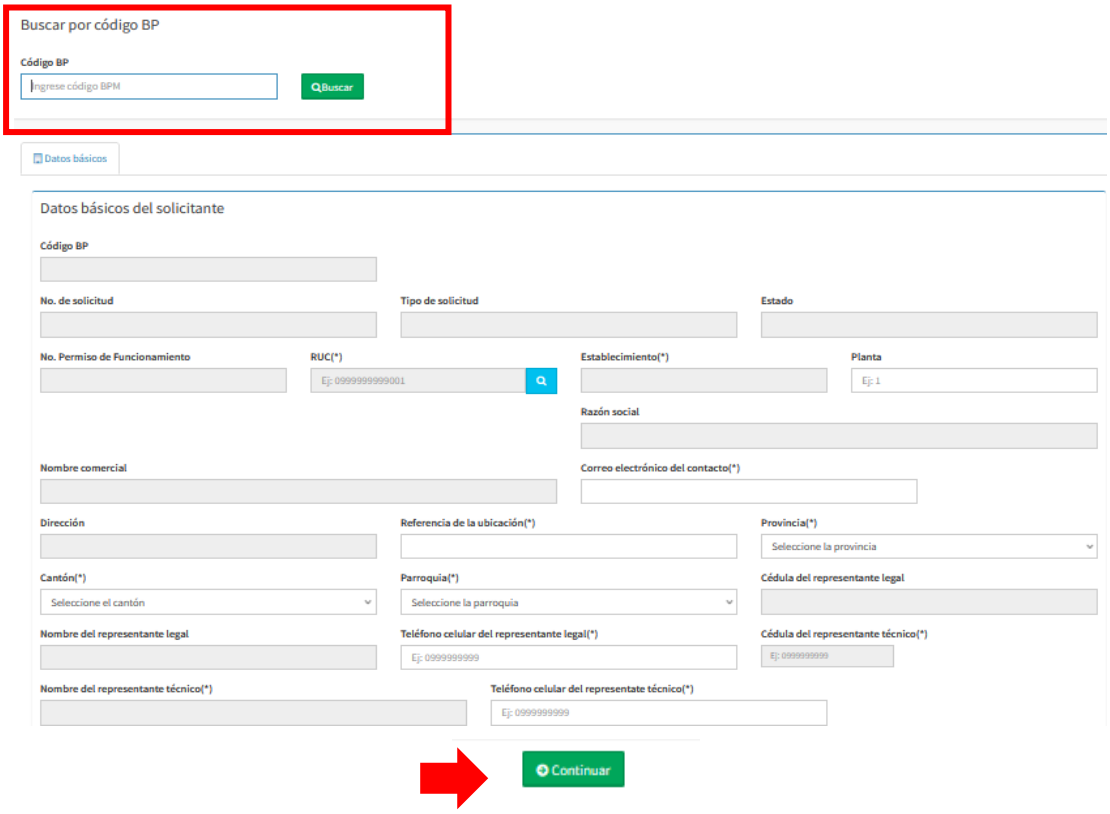


f. Al aceptar los términos y condiciones, aparecerá la siguiente pantalla, en la sección "**Código BP**" el usuario debe ingresar el **código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF emitido por la ARCSA que requiere cancelar voluntariamente**, y seleccionar "**Buscar**".

Los "**Datos básicos**" que se carguen corresponden a la información registrada en el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF que desea cancelar voluntariamente, información que no podrá ser editada.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.

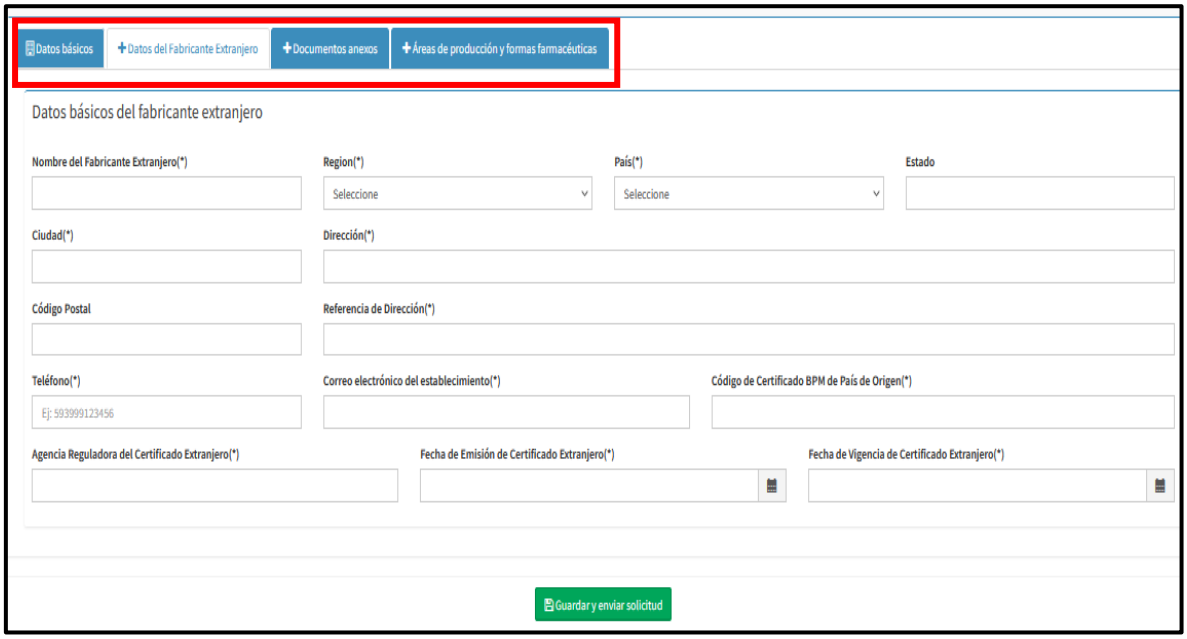


g. Al dar clic en "**Continuar**", se habilitarán las pestañas "**Datos del Fabricante Extranjero**", "**Documentos Anexos**" y "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**".

En las pestañas antes mencionadas se cargará la información que haya sido ingresada previamente en el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF que desea cancelar voluntariamente, dicha información no podrá ser editada por el usuario.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1
GUÍA EXTERNA: REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS.



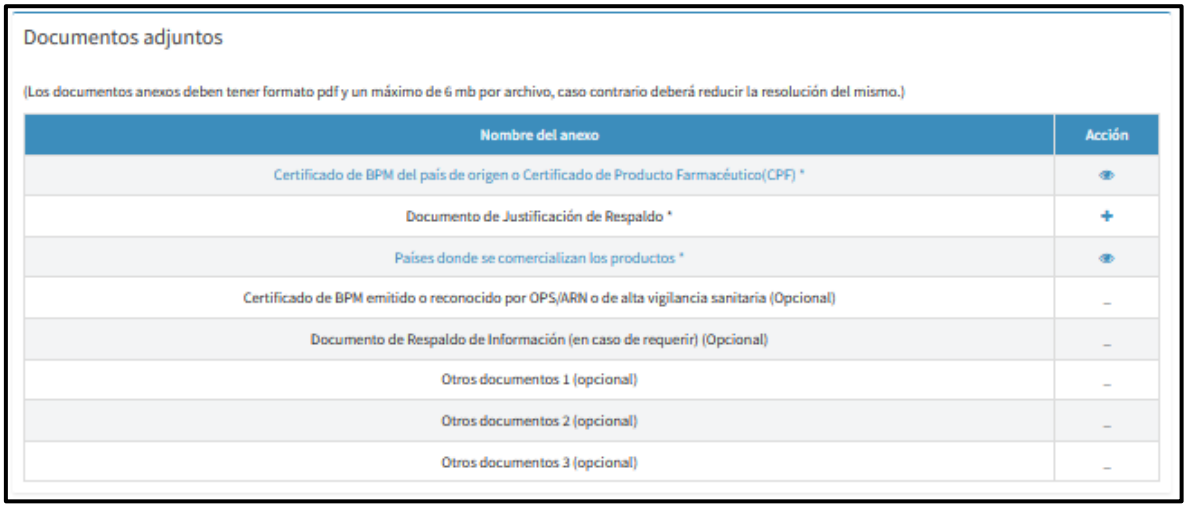
En la pestaña de "**Documentos anexos**", se debe adjuntar el siguiente documento de forma obligatoria:

- Documento de Justificación, el cual debe estar suscrito por el representante legal y el responsable técnico del establecimiento, indicando claramente el motivo de la cancelación voluntaria del código de registro del certificado BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF.

NOTA 21: La documentación adjunta que fue ingresada inicialmente en el registro, renovación o modificación del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, solo podrá visualizarse, pero no podrá ser editada o cambiada.

Para adjuntar el documento se debe dar clic en el signo "**+**", se abrirá la pantalla de búsqueda del documento, se debe seleccionar el documento que corresponda y dar clic en "**Aceptar**".

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

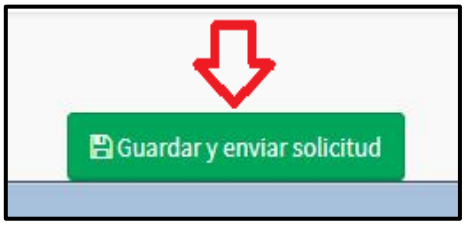

Documentos adjuntos

(Los documentos anexos deben tener formato pdf y un máximo de 6 mb por archivo, caso contrario deberá reducir la resolución del mismo.)

Nombre del anexo	Acción
Certificado de BPM del país de origen o Certificado de Producto Farmacéutico(CPF) *	
Documento de Justificación de Respaldo *	
Países donde se comercializan los productos *	
Certificado de BPM emitido o reconocido por OPS/ARN o de alta vigilancia sanitaria (Opcional)	
Documento de Respaldo de Información (en caso de requerir) (Opcional)	
Otros documentos 1 (opcional)	
Otros documentos 2 (opcional)	
Otros documentos 3 (opcional)	

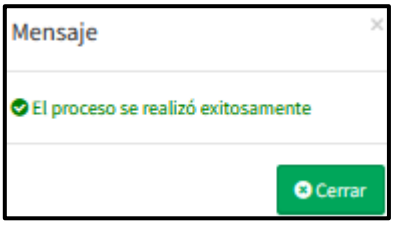
NOTA 22: Los documentos deben ser formato PDF y tener un máximo de 2MB por archivo, caso contrario deberá reducir la resolución del archivo.

h. El usuario debe dar clic en la opción "**Guardar y enviar solicitud**", enseguida se desplegará un mensaje "**¿Está seguro de realizar esta operación?**". De ser afirmativa la respuesta, seleccionar "**Confirmar**" y finalmente aparecerá el mensaje "**El proceso se realizó exitosamente**".

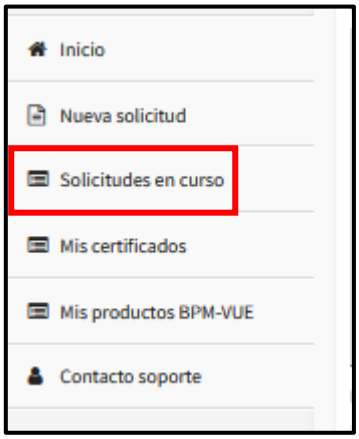




Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec



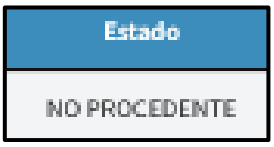
i. El usuario puede revisar el estado de su solicitud en la barra de inicio, haciendo clic en la opción "**Solicitudes en curso**". Se visualizará el estado de la solicitud como "**REGISTRADO**".





j. La ARCSA revisará la solicitud enviada por el usuario en un término de quince (15) días, contados a partir del ingreso de la solicitud.
De tener un criterio no favorable la Agencia no autorizará la cancelación del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF y el regulado deberá ingresar una nueva solicitud de cancelación con su respectiva justificación técnica.

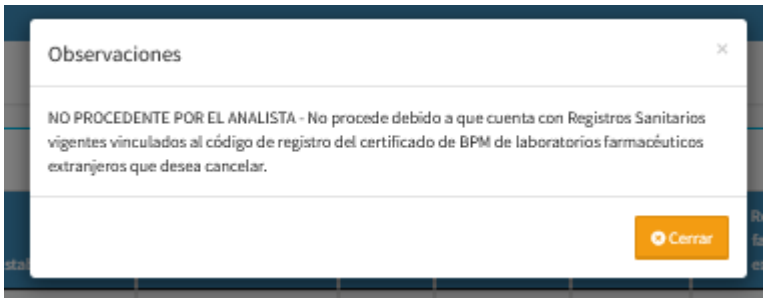
k. El usuario debe ingresar al sistema con el usuario y contraseña, tal como se indica en el **literal b**. de la presente sección, y revisar el estado de la solicitud. Cuando la solicitud obtenga un resultado no favorable por parte de la ARCSA, se reflejará en el campo de estado "**NO PROCEDENTE**".



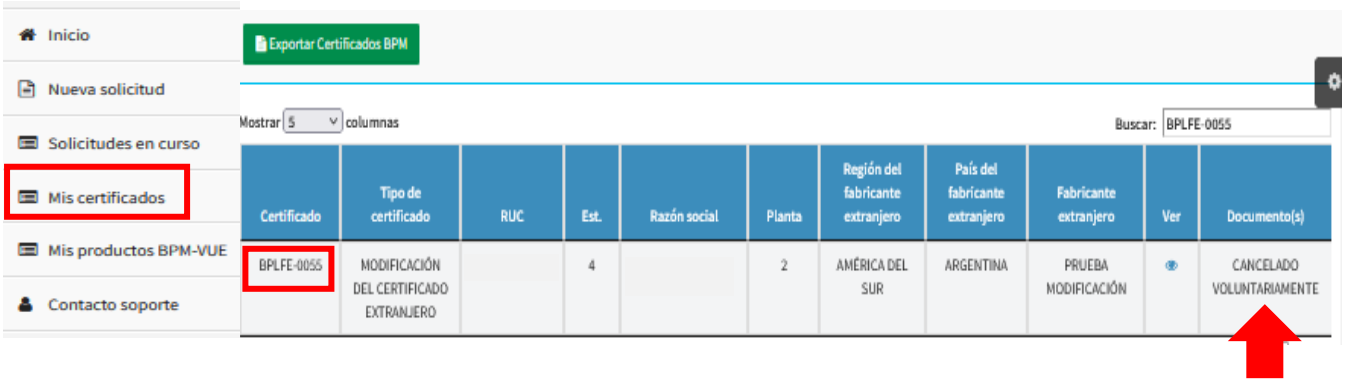
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

l. Para poder visualizar la observación por parte de la ARCSA, se debe dar clic en el ícono que se encuentra en el campo "**Acción**". Posteriormente se visualizará la observación enviada por la ARCSA.





m. De tener un criterio favorable, la ARCSA procederá con la cancelación del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF y el usuario podrá verificar en el campo "**Mis certificados**" que el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF se encuentre "**CANCELADO VOLUNTARIAMENTE**".



NOTA 23: La solicitud de cancelación voluntaria no tendrá costo.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

ANEXO 2: Guía Externa

Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA

Versión [1.0]

15 de Agosto de 2025

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

GOBIERNO DEL ECUADOR

CONTENIDO

1. OBJETIVO..... 2
2. PASOS A SEGUIR..... 2
2.1. Obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros (como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro) 2
2.2. Obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros de forma voluntaria..... 5
2.3. Renovación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros..... 7
2.4. Modificación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros..... 10
2.5. Auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero 14
2.6. Cancelación voluntaria del certificado de BPM otorgado por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero..... 15

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

1. OBJETIVO

Indicar los requisitos y el procedimiento a seguir para la obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para laboratorios farmacéuticos extranjeros emitida por la ARCSA, para los titulares del registro sanitario y para el propietario, representante legal o el delegado del laboratorio farmacéutico extranjero que desee obtener de forma voluntaria dicha certificación.

2. PASOS A SEGUIR

2.1. Obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros (como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro)

El titular del registro sanitario debe seguir los siguientes pasos:

2.1.1. Ingresar la solicitud mediante el Sistema de Gestión Documental Quipux o la herramienta informática que se implemente para el efecto;

2.1.2. Llenar el formulario de solicitud de Certificación de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros (Formato 6. Código FE-B.3.4.2-LF-02-06), indicando las líneas que requiere certificar;

> **NOTA 1:** El titular del registro sanitario debe presentar la solicitud para la certificación y los requisitos respectivos, en el plazo de dos (2) meses contados a partir de la comunicación de requerir una inspección para certificación de BPM emitida por la Agencia.

2.1.3. Adjuntar los requisitos e indicar la información que se detalla a continuación:

a. Nombramiento del representante legal del laboratorio farmacéutico o su equivalente;
b. Nombre y número del documento de identidad del director técnico o su equivalente del laboratorio farmacéutico;
c. Nombre y datos generales del establecimiento solicitante incluyendo el correo electrónico del mismo, adicionalmente los datos generales del laboratorio farmacéutico extranjero incluyendo su correo electrónico y la autorización de éste;
d. Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
e. Nombre del producto para el cual solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura;
f. Nombre y domicilio completo del o los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación del producto;
g. Descripción del proceso que se lleva a cabo en cada uno de los establecimientos involucrados en la fabricación del producto;
h. Línea de fabricación según forma farmacéutica para la cual solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura, así como listado y descripción de productos que

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

se elaboran en dicha línea (**Formato 1. Listado de medicamentos que elabora el laboratorio farmacéutico FE-B.3.4.2-LF-02-01**);

i. Nombre y datos generales del representante legal, responsable sanitario o persona que se designe por parte del establecimiento solicitante para atender la inspección por certificación de Buenas Prácticas de Manufactura;
j. Organigrama general del laboratorio farmacéutico, organigrama del departamento de producción y organigrama del departamento de calidad, indicando las líneas de reporte;
k. Planos del establecimiento y de las áreas de producción;
l. Diagramas de flujo del o los procesos de fabricación;
m. Archivo Maestro del Laboratorio Farmacéutico, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico. (Ver Anexo 3. Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación, código GE-B.3.4.2-LF-02-03);
n. Resumen general del sistema de calidad incluyendo validación y calificación;
o. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del director técnico o su equivalente (**Guías de verificación correspondientes al tipo de productos que fabrica: FE-B.3.4.2-LF-02-02; FE-B.3.4.2-LF-02-03; FE-B.3.4.2-LF-02-04**); e,
p. Información de los dos (2) últimos reportes de revisión anual de los productos a verificar, indicando concretamente: lotes fabricados, lotes rechazados (indicando motivos), lotes liberados que fueron sujetos a investigación, conclusión y acciones realizadas, número de lotes reprocesados, quejas, devoluciones y retiro de productos en el mercado, así como conclusiones del reporte.

2.1.4. La ARCSA verificará que la solicitud y los requisitos adjuntos se encuentren correctos y completos;
2.1.5. Si la solicitud y/o requisitos se encuentran incompletos o incorrectos, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifiquen las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días;
2.1.6. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago para la certificación de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros, tomando en consideración la tasa descrita en la Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO a través de la cual se expide el Reglamento para el cobro de importes por los servicios brindados por la ARCSA a nivel nacional (Registro Oficial 353, 23-oct.-2018), y sus reformas o documento que lo sustituya;
2.1.7. Dentro del plazo de dos (2) meses, contados a partir de la emisión de la orden de pago, el regulado debe realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago y orden de pago a la Agencia, a través del medio que la ARCSA establezca para el efecto;
2.1.8. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al regulado;
2.1.9. En el caso que las observaciones no hayan sido solventadas adecuadamente o no hayan sido resueltas en el tiempo estipulado, o no se haya realizado el pago respectivo dentro de los dos (2) meses, la ARCSA ejecutará las siguientes acciones:

a. Dará por cancelado el proceso de certificación de BPM; e,

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

b. Iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance del requerimiento de certificación, hasta que el regulado presente todos los requisitos completos y correctos.

2.1.10. Si el regulado presenta el comprobante de pago de la tasa para la certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero y los requisitos detallados en el numeral 2.1.3. completos y correctos, dentro del plazo establecido, la ARCSA realizará una reunión de planificación con el regulado para la certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero. En la reunión de planificación se definirá con el regulado la fecha en la cual la ARCSA efectuará la auditoría al laboratorio farmacéutico extranjero, fecha que no podrá superar el plazo de seis (6) meses, contados a partir de la reunión de planificación;

2.1.11. Los pasos a seguir durante la auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero se detallan en la **sección 2.5** del presente anexo;

2.1.12. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con la verificación de buenas prácticas de manufactura, en un plazo de tres (3) meses contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría, la Agencia emitirá al regulado el respectivo certificado de BPM para el laboratorio farmacéutico extranjero, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto y se le otorgará un código de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura;

2.1.13. El certificado de Buenas Prácticas de Manufactura se emitirá conforme al modelo de la OMS, en el que constará al menos la siguiente información:

a. Número de certificado (código de BPM);
b. Nombre o razón social del laboratorio farmacéutico;
c. Dirección y número del establecimiento, según corresponda;
d. Áreas de fabricación;
e. Tipo de producto y formas farmacéuticas que fabrica;
f. Fecha de emisión y vencimiento;
g. Nombre del propietario o representante legal del laboratorio farmacéutico, según corresponda;
h. Historial de Buenas Prácticas de Manufactura, cuando aplique;
i. Condiciones de almacenamiento y tipos de productos a almacenar, distribuir y transportar; y,
j. Firmas de responsabilidad del o los funcionarios competentes de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias.

2.1.14. El titular del registro sanitario luego de obtener el certificado de BPM emitido por la ARCSA para el laboratorio farmacéutico extranjero, podrá culminar de manera satisfactoria la solicitud de certificación obteniendo el código del certificado de BPM a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto.

NOTA 2: El código del certificado de BPM emitido por ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero reemplazará al código de registro del certificado de BPM (vinculado al producto y establecimiento auditado por ARCSA) otorgado inicialmente.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

2.2. Obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros de forma voluntaria

El propietario, representante legal o el delegado del laboratorio farmacéutico extranjero de medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos, radiofármacos, ingredientes farmacéuticos activos o de productos en investigación, que desee obtener de forma voluntaria el certificado de BPM emitido por la ARCSA, debe seguir los siguientes pasos:

2.2.1. Ingresar una solicitud mediante el Sistema de Gestión Documental Quipux o la herramienta informática que se implemente para el efecto;
2.2.2. Llenar el formulario de solicitud de Certificación de BPM para extranjeros, indicando las líneas que requiere certificar y especificando que la solicitud de certificación de BPM es una solicitud voluntaria;
2.2.3. Adjuntar los requisitos e indicar la información que se detalla a continuación:

a. Nombramiento del representante legal del laboratorio farmacéutico o su equivalente;
b. Nombre y número del documento de identidad del director técnico o su equivalente del laboratorio farmacéutico;
c. Nombre y datos generales del establecimiento solicitante incluyendo el correo electrónico del mismo, adicionalmente los datos generales del laboratorio farmacéutico extranjero incluyendo su correo electrónico y la autorización de éste;
d. Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
e. Nombre del producto para el cual solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura;
f. Nombre y domicilio completo del o los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación del producto;
g. Descripción del proceso que se lleva a cabo en cada uno de los establecimientos involucrados en la fabricación del producto;
h. Línea de fabricación según forma farmacéutica para la cual solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura, así como listado y descripción de productos que se elaboran en dicha línea (Formato 1. Listado de medicamentos que elabora el laboratorio farmacéutico FE-B.3.4.2-LF-02-01);
i. Nombre y datos generales del representante legal, responsable sanitario o persona que se designe por parte del establecimiento solicitante para atender la inspección por certificación de Buenas Prácticas de Manufactura;
j. Organigrama general del laboratorio farmacéutico, organigrama del departamento de producción y organigrama del departamento de calidad, indicando las líneas de reporte;
k. Planos del establecimiento y de las áreas de producción;
l. Diagramas de flujo del o los procesos de fabricación;

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec
GOBIERNO DEL ECUADOR

m. Archivo Maestro del Laboratorio Farmacéutico, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico. (Ver Anexo 3. Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación, código GE-B.3.4.2-LF-02-03);
n. Resumen general del sistema de calidad incluyendo validación y calificación;
o. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del director técnico o su equivalente (**Guías de verificación correspondientes al tipo de productos que fabrica: FE-B.3.4.2-LF-02-02; FE-B.3.4.2-LF-02-03; FE-B.3.4.2-LF-02-04**); e,
p. Información de los dos (2) últimos reportes de revisión anual de los productos a verificar, indicando concretamente: lotes fabricados, lotes rechazados (indicando motivos), lotes liberados que fueron sujetos a investigación, conclusión y acciones realizadas, número de lotes reprocesados, quejas, devoluciones y retiro de productos en el mercado, así como conclusiones del reporte.

2.2.4. La ARCSA verificará que la solicitud y los requisitos adjuntos se encuentren correctos y completos;
2.2.5. Si la solicitud y/o requisitos se encuentran incompletos o incorrectos, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifiquen las observaciones realizadas en el plazo de un (1) mes;
2.2.6. En el caso que las observaciones no hayan sido solventadas adecuadamente o no hayan sido resueltas en el tiempo estipulado, la ARCSA dará por cancelado el proceso de certificación;
2.2.7. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago para la certificación de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros, tomando en consideración la tasa descrita en la Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO a través de la cual se expide el Reglamento para el cobro de importes por los servicios brindados por la ARCSA a nivel nacional (Registro Oficial 353, 23-oct.-2018), y sus reformas o documento que lo sustituya;
2.2.8. Dentro del plazo de dos (2) meses, contados a partir de la emisión de la orden de pago, el regulado debe realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago y orden de pago a la Agencia, a través del medio que la ARCSA establezca para el efecto; caso contrario se dará por cancelado el proceso;
2.2.9. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al regulado;
2.2.10. Una vez validado el pago la ARCSA coordinará una reunión con el solicitante de la certificación de BPM para planificar la auditoría. En la reunión de planificación se definirá con el regulado la fecha en la cual la ARCSA efectuará la auditoría al laboratorio farmacéutico extranjero, fecha que no podrá superar el plazo de seis (6) meses, contados a partir de la reunión de planificación;
2.2.11. Los pasos a seguir durante la auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero se detallan en la **sección 2.5** del presente anexo;
2.2.12. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con la verificación de buenas prácticas de manufactura, en un plazo de tres (3) meses contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría, la Agencia emitirá al regulado el respectivo certificado de BPM para el laboratorio farmacéutico extranjero, a través del Sistema de Gestión Documental

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec
GOBIERNO DEL ECUADOR

Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto y se le otorgará un código de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura;

2.2.13. El certificado de Buenas Prácticas de Manufactura se emitirá conforme al modelo de la OMS, en el que constará al menos la siguiente información:

a. Número de certificado (código de BPM);
b. Nombre o razón social del laboratorio farmacéutico;
c. Dirección y número del establecimiento, según corresponda;
d. Áreas de fabricación;
e. Tipo de producto y formas farmacéuticas que fabrica;
f. Fecha de emisión y vencimiento;
g. Nombre del propietario o representante legal del laboratorio farmacéutico, según corresponda;
h. Historial de Buenas Prácticas de Manufactura, cuando aplique;
i. Condiciones de almacenamiento y tipos de productos a almacenar, distribuir y transportar; y,
j. Firmas de responsabilidad del o los funcionarios competentes de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias.

2.3. Renovación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros

El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura tendrá una vigencia de tres (3) años, contados a partir de la fecha de su emisión y será renovado por periodos iguales, previa inspección, cuando aplique.

Para renovar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero, el titular del registro sanitario debe presentar, con al menos ocho (8) meses plazo previo a la fecha de vencimiento del certificado, la solicitud de renovación de la certificación de BPM, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto, adjuntando:

a. El listado actualizado de los países donde comercializa el producto;
b. El CPF o certificados de BPM vigentes que posee el laboratorio farmacéutico extranjero (debidamente apostillados o consularizados, a excepción de los certificados electrónicos que puedan ser descargados, en formato PDF, directamente del portal web oficial de la autoridad emisora); y,
c. La carta en la cual se detalle que los requisitos inicialmente presentados para obtener la certificación de BPM no han tenido modificaciones o que las mismas fueron comunicadas y aprobadas previamente por la Agencia.

NOTA 3: Si el laboratorio farmacéutico extranjero ha tenido modificaciones que no han sido comunicadas y aprobadas previamente por la Agencia, el regulado deberá adjuntar adicionalmente los requisitos actualizados descritos en el **numeral 2.1.3** del presente anexo.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

Una vez ingresada la solicitud de renovación se realizará el siguiente procedimiento:

2.3.1. La ARCSA verificará que la solicitud y los requisitos adjuntos se encuentren correctos y completos;

2.3.2. Si la solicitud y/o requisitos se encuentran incompletos o incorrectos, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifiquen las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días;

2.3.3. En el caso que las observaciones no hayan sido solventadas adecuadamente o no hayan sido resueltas en el tiempo estipulado, la ARCSA ejecutará las siguientes acciones:

a. Dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM; e,
b. Iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance del requerimiento de certificación, hasta que el regulado presente todos los requisitos completos y correctos.

2.3.4. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA determinará en función del riesgo del producto (tomando en consideración los criterios de inclusión), si se requiere o no realizar una inspección al laboratorio farmacéutico extranjero para otorgar la renovación del certificado de BPM, y se continuará con los siguientes pasos dependiendo el resultado del análisis de riesgo:

Análisis de los **criterios de inclusión** en el siguiente orden:

a. El riesgo del o los principios activos que conforman el producto, siendo los principios activos categorizados con riesgo alto los que obtengan una mayor puntuación de riesgo;
b. El país en el cual se fabrica y comercializa el producto, siendo los países con Autoridades Sanitarias no consideradas de Alta Vigilancia o de Referencia Regional los que se categoricen con riesgo alto;
c. Alguno de los siguientes criterios:
   i. Resultados no conformes en los análisis de laboratorio por control posterior;
   ii. Alertas sanitarias;
   iii. Que el laboratorio farmacéutico encargado de la obtención de la materia prima o del acondicionamiento primario del producto no cuente con la certificación de BPM emitida por Autoridades Sanitarias consideradas de Alta Vigilancia o de Referencia Regional; o,
   iv. Acciones correctivas abiertas propuestas como parte de la certificación de BPM.

El análisis de cada uno de los criterios descritos es incluyente, es decir únicamente si el producto posee el criterio de riesgo descrito, se continuará con el análisis del siguiente criterio.

2.3.4.1. Requiere inspección previa a la renovación

a. La Agencia comunicará al titular del registro sanitario el requerimiento obligatorio de una inspección previa a otorgar la renovación de la certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero. El titular del registro sanitario en el plazo de dos (2) meses, contados a partir de la comunicación de requerir una inspección para

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

la renovación de la certificación de BPM, debe ingresar a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto, el formulario de solicitud de inspección y los requisitos actualizados descritos en el **numeral 2.1.3** del presente anexo, siempre y cuando los mismos no hayan sido presentados con la solicitud de renovación;

b. La ARCSA verificará que la solicitud y los requisitos adjuntos se encuentren correctos y completos,
c. Si la solicitud y/o requisitos se encuentran incompletos o incorrectos, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifiquen las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días;
d. En el caso que las observaciones no hayan sido solventadas adecuadamente o no hayan sido resueltas en el tiempo estipulado, la ARCSA dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de renovación;
e. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago para la inspección por renovación de la certificación de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros. Dentro del plazo de dos (2) meses el regulado debe realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago y orden de pago a la Agencia, a través del medio que la ARCSA establezca para el efecto; caso contrario se dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de renovación;
f. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al titular del registro sanitario;
g. Si el regulado presenta el comprobante de pago de la tasa para la inspección por renovación de la certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero dentro del plazo establecido, la ARCSA realizará una reunión de planificación con el titular del registro sanitario. En la reunión de planificación se definirá con el titular del registro sanitario la fecha en la cual la ARCSA efectuará la auditoría al laboratorio farmacéutico extranjero, fecha que no podrá superar el plazo de seis (6) meses, contados a partir de la reunión de planificación;
h. Los pasos a seguir durante la auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero se detallan en **la sección 2.5** del presente anexo;
i. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con la verificación de buenas prácticas de manufactura, en un plazo de tres (3) meses contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría, la Agencia emitirá al regulado el certificado de BPM renovado para el laboratorio farmacéutico extranjero, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto.

2.3.4.2. <u>No requiere inspección previa a la renovación</u>

a. La Agencia emitirá la orden de pago para la renovación del certificado de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros sin inspección previa. Dentro del plazo de dos (2) meses el regulado debe realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago y

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

orden de pago a la Agencia, a través del medio que la ARCSA establezca para el efecto.

b. En el caso que no se haya realizado el pago respectivo dentro del plazo de dos (2) meses, la ARCSA ejecutará las siguientes acciones:
   i. Dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM; e,
   ii. Iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance del requerimiento de certificación, hasta que el regulado presente todos los requisitos completos y correctos.
c. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al titular del registro sanitario; y,
d. Una vez validado el pago la ARCSA emitirá el certificado de BPM renovado para el laboratorio farmacéutico extranjero, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto.

De manera excepcional, en caso de que el establecimiento ingrese la solicitud de renovación ocho (8) meses previos a la caducidad del certificado de BPM y el certificado caduque durante el proceso de renovación, se otorgará una prórroga a la vigencia del certificado de BPM hasta su renovación, siempre y cuando el establecimiento no haya presentado alertas o denuncias por problemas de calidad debidamente confirmadas.

NOTA 4: Si durante la auditoría de renovación del certificado de BPM o de seguimiento y control, se encuentre un "no cumplimiento" que afecte directamente la calidad del producto, y el mismo no es resuelto hasta la reunión de cierre de la auditoría, la ARCSA suspenderá total o parcialmente la certificación de BPM, según corresponda, y se iniciará el proceso de acuerdo a la Ley Orgánica de Salud y demás normativa aplicable.

2.4. Modificación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros

Toda modificación a la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura debe ser notificada a la ARCSA, para lo cual el titular del registro sanitario debe ingresar la solicitud de modificación, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto, adjuntando:

a. El listado actualizado de los países donde comercializa el producto;
b. El CPF o certificados de BPM vigentes que posee el laboratorio farmacéutico extranjero (debidamente apostillados o consularizados, a excepción de los certificados electrónicos que puedan ser descargados, en formato PDF, directamente del portal web oficial de la autoridad emisora); y,
c. Demás requisitos según el tipo de modificación a realizar.

Una vez ingresada la solicitud de modificación se realizará el siguiente procedimiento:

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

2.4.1. Ingresar una solicitud mediante el Sistema de Gestión Documental Quipux o la herramienta informática que se implemente para el efecto;

2.4.1. Llenar el formulario de solicitud de modificación de la Certificación de BPM para extranjeros, indicando la modificación a realizar:

a. Cambio de dirección y número de establecimiento, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones;
b. Desistimiento o eliminación de áreas de producción, líneas certificadas o vehículos;
c. Cambio de equipos;
d. Cambios de sistemas críticos de apoyo;
e. Cambio del sistema de aire;
f. Cambio del sistema de agua; y/o,
g. Otros definidos por la Agencia.

2.4.2. Adjuntar los siguientes requisitos según el tipo de modificación a realizar:

a. Cambio de dirección y número de establecimiento, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones:
   i. El registro de patente municipal anterior o documento equivalente en el país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
   ii. El registro de patente municipal actual o documento equivalente en el país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
   iii. Certificado de BPM (certificado físico o electrónico) actualizado y vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante y/o por la Autoridad Sanitaria de Alta Vigilancia o de Referencia Regional; o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) actualizado y vigente para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM.

> **NOTA 5:** En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

b. Desistimiento o eliminación de áreas de producción, líneas certificadas o vehículos:
   i. Carta firmada por el representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero en el cual se indique claramente el desistimiento o eliminación del área de producción, línea certificada o vehículo.

c. Cambio de equipos:
   i. El cronograma de calificación de equipos actualizados;
   ii. El cronograma de validación de limpieza; y,
   iii. El cronograma de validación de procesos actualizado y la certificación de la instalación.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

d. Cambios de sistemas críticos de apoyo. Cambio del sistema de aire:
   i. Presentar la Calificación del sistema de aire (calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación del desempeño (PQ).

e. Cambio de sistemas críticos de apoyo. Cambio del sistema de agua:
   i. Presentar la Calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación OPERACIONAL (OQ) y validación del sistema de agua Fase I y Fase II conforme las directrices establecidas en los informes Técnicos.

f. Otro tipo de modificación:
   i. Adjuntar el documento que sustente el cambio realizado.

2.4.3. La ARCSA verificará que la solicitud y los requisitos adjuntos se encuentren correctos y completos;

2.4.4. Si la solicitud y/o requisitos se encuentran incompletos o incorrectos, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifiquen las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días;

2.4.5. En el caso que las observaciones no hayan sido solventadas adecuadamente o no hayan sido resueltas en el tiempo estipulado, la ARCSA dará por cancelado el proceso de modificación de la certificación de BPM y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de modificación;

2.4.6. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA determinará en función del riesgo del producto (tomando en consideración los criterios de inclusión), si se requiere o no realizar una inspección al laboratorio farmacéutico extranjero para autorizar la modificación en la certificación de BPM, y se continuará con los siguientes pasos dependiendo el resultado del análisis de riesgo:

Análisis de los **criterios de inclusión** en el siguiente orden:

a. El riesgo del o los principios activos que conforman el producto, siendo los principios activos categorizados con riesgo alto los que obtengan una mayor puntuación de riesgo;
b. El país en el cual se fabrica y comercializa el producto, siendo los países con Autoridades Sanitarias no consideradas de Alta Vigilancia o de Referencia Regional los que se categoricen con riesgo alto;
c. Alguno de los siguientes criterios:
   i. Resultados no conformes en los análisis de laboratorio por control posterior;
   ii. Alertas sanitarias;
   iii. Que el laboratorio farmacéutico encargado de la obtención de la materia prima o del acondicionamiento primario del producto no cuente con la certificación de BPM emitida por Autoridades Sanitarias consideradas de Alta Vigilancia o de Referencia Regional; o,
   iv. Acciones correctivas abiertas propuestas como parte de la certificación de BPM.

El análisis de cada uno de los criterios descritos es incluyente, es decir únicamente si el producto posee el criterio de riesgo descrito, se continuará con el análisis del siguiente criterio.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

2.4.6.1. Requiere inspección previa a la autorización de la modificación

a. La Agencia comunicará al titular del registro sanitario el requerimiento obligatorio de una inspección previa a otorgar la autorización de la modificación al laboratorio farmacéutico extranjero. El titular del registro sanitario en el plazo de dos (2) meses, contados a partir de la comunicación de requerir una inspección para autorizar la modificación, debe ingresar a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto, el formulario de solicitud de inspección y los requisitos actualizados descritos en el **numeral 2.1.3** del presente anexo;
b. La ARCSA verificará que la solicitud y los requisitos adjuntos se encuentren correctos y completos,
c. Si la solicitud y/o requisitos se encuentran incompletos o incorrectos, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifiquen las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días;
d. En el caso que las observaciones no hayan sido solventadas adecuadamente o no hayan sido resueltas en el tiempo estipulado, la ARCSA dará por cancelado el proceso de modificación de la certificación de BPM y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de modificación;
e. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago para la inspección por modificación de la certificación de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros. Dentro del plazo de dos (2) meses el regulado debe realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago y orden de pago a la Agencia, a través del medio que la ARCSA establezca para el efecto; caso contrario se dará por cancelado el proceso de modificación de la certificación de BPM y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de modificación;
f. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al titular del registro sanitario;
g. Si el regulado presenta el comprobante de pago de la tasa para la inspección por modificación de la certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero dentro del plazo establecido, la ARCSA realizará una reunión de planificación con el titular del registro sanitario. En la reunión de planificación se definirá con el titular del registro sanitario la fecha en la cual la ARCSA efectuará la auditoría al laboratorio farmacéutico extranjero, fecha que no podrá superar el plazo de seis (6) meses, contados a partir de la reunión de planificación;
h. Los pasos a seguir durante la auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero se detallan en **la sección 2.5** del presente anexo;
i. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con la verificación de buenas prácticas de manufactura, en un plazo de tres (3) meses contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría, la Agencia emitirá al regulado el respectivo certificado de BPM (modificado) para el laboratorio farmacéutico extranjero, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto.

2.4.6.2. No requiere inspección previa a la autorización de la modificación

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

a. La Agencia emitirá la orden de pago por modificación del certificado de BPM sin inspección previa. Dentro del plazo de dos (2) meses el regulado debe realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago y orden de pago a la Agencia, a través del medio que la ARCSA establezca para el efecto; caso contrario se dará por cancelado el proceso de modificación de la certificación de BPM y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de modificación;
b. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al titular del registro sanitario; y,
c. Una vez validado el pago la ARCSA emitirá el certificado de BPM modificado para el laboratorio farmacéutico extranjero, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto.

2.5. Auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero

2.5.1. En todas las inspecciones el comité auditor estará conformado por un mínimo de tres (3) y un máximo de cinco (5) funcionarios de la Agencia;
2.5.2. Durante la auditoría de certificación al laboratorio farmacéutico extranjero, el o los productos que se encuentren en el alcance del requerimiento de certificación deben encontrarse en fabricación en alguna de sus etapas;
2.5.3. El director técnico del laboratorio farmacéutico extranjero o su equivalente, debe acompañar al comité auditor durante todo el proceso de auditoría;
2.5.4. El comité auditor planificará, revisará, analizará, inspeccionará y evaluará toda la información, instalaciones, el proceso de fabricación y control de calidad de la línea de fabricación a certificar, conforme lo establecido en las Guías de la OMS y las guías de verificación elaboradas por la ARCSA;
2.5.5. La ARCSA inspeccionará y evaluará todas las instalaciones que afecten directa o indirectamente al proceso de fabricación, control de calidad, almacenamiento, distribución y transporte del producto terminado; en el caso de productos biológicos se podrá, adicional, inspeccionar los procesos que intervengan directa o indirectamente con la materia prima y producto semi-elaborado;
2.5.6. Si el comité auditor considera necesario evaluar otras áreas, se debe permitir el acceso a las instalaciones, información y utilización de evidencias fotográficas, audio y audiovisuales, necesarias para solventar lo establecido en las guías de verificación de la OMS. En caso que el comité auditor requiera de un traductor al castellano durante la auditoría el mismo tiene que ser proporcionado por el laboratorio farmacéutico extranjero, caso contrario no se podrá realizar la auditoría respectiva;
2.5.7. Si durante la auditoría de certificación, se encuentra uno o más "no cumplimientos", los mismos deben ser resueltos hasta la reunión de cierre de la auditoría, caso contrario se dará por culminada la auditoría y en un plazo de tres (3) meses, contados a partir de la reunión de cierre, la ARCSA evaluará el riesgo de los "no cumplimientos" evidenciados y emitirá al regulado el informe no favorable de cumplimiento de BPM a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto. Paralelamente la Agencia dará por cancelado el proceso de certificación de BPM e iniciará el debido proceso administrativo para suspender los registros sanitarios de los productos que se elaboran en las líneas de fabricación que se

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec
GOBIERNO DEL ECUADOR

encuentran en el alcance del requerimiento de certificación, hasta que el laboratorio farmacéutico extranjero obtenga la certificación de BPM por parte de ARCSA;

2.5.8. El laboratorio farmacéutico extranjero que obtenga un informe no favorable de cumplimiento de BPM por parte de la Agencia, no podrá solicitar una reinspección, debiendo iniciar nuevamente el proceso de certificación conforme la **sección "2.1 Obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros**"; y,

> **NOTA 6:** Cuando el laboratorio farmacéutico extranjero obtenga un informe no favorable de cumplimiento de BPM emitido por ARCSA, sea por incumplimiento con la normativa vigente o por no prestar las facilidades para el acceso, inspección o culminación de la auditoría al establecimiento, incluyendo la firma del acta de inspección, el laboratorio farmacéutico extranjero a través del titular del registro sanitario a nivel nacional debe solicitar una nueva inspección de certificación de BPM adjuntando los requisitos descritos en el **numeral 2.1.3** del presente anexo, (incluyendo un nuevo comprobante de pago de la tasa para la certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero). Hasta que el laboratorio farmacéutico extranjero obtenga la certificación de BPM por parte de ARCSA se suspenderán los registros sanitarios de los productos que se elaboran en las líneas de fabricación que se encuentran en el alcance del requerimiento de certificación.

> Si la suspensión de los registros sanitarios no es levantada en el plazo de un (1) año, contando a partir de la suscripción de la Resolución de suspensión, los registros sanitarios serán cancelados.
> Si en la nueva auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero se encuentran "no cumplimientos", los cuales no son solventados hasta el cierre de la auditoría, adicional a la cancelación de los registros sanitarios vinculados al laboratorio farmacéutico extranjero, se cancelará el código de BPM inicialmente otorgado.

2.5.9. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con la verificación de buenas prácticas de manufactura, en un plazo de tres (3) meses contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría, la Agencia emitirá al regulado el informe favorable de la auditoría y el respectivo certificado de BPM para el laboratorio farmacéutico extranjero.

2.6. Cancelación voluntaria del certificado de BPM otorgado por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero

El titular del registro sanitario que desee cancelar de forma voluntaria el certificado de BPM otorgado por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero debe realizar el siguiente procedimiento:

2.6.1. Ingresar una solicitud a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto.;

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

2.6.2. Ingresar una solicitud de cancelación voluntaria;
2.6.3. Adjuntar la justificación técnica en la cual se indique claramente el motivo de la cancelación voluntaria. El o los documentos a adjuntar deben estar en formato PDF y no superar los 2 MB por archivo;
2.6.4. La ARCSA revisará la solicitud en un término de quince (15) días, contados a partir del ingreso de la solicitud;
2.6.5. De tener un criterio favorable la Agencia procederá con la cancelación del certificado de BPM otorgado por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero; y,

NOTA 7: Si el titular del registro sanitario va a continuar comercializando en el Ecuador los productos que se encuentran en el alcance de la certificación de BPM que se cancelará voluntariamente, una vez que se apruebe la cancelación voluntaria debe realizar nuevamente el proceso de registro del certificado de BPM conforme lo descrito en la Guía Externa: Registro del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros y renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro (**Numeral 2.1 del Anexo 1 GE-B.3.4.2-LF-02-01**).

2.6.6. De tener un criterio no favorable la Agencia no autorizará la cancelación del certificado de BPM otorgado por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de cancelación con su respectiva justificación técnica.

NOTA 8: La solicitud de cancelación voluntaria no tendrá costo.

La Dirección Técnica de Buenas Prácticas y Permisos, o quien ejerza sus competencias, publicará cada quince (15) días en la página web de la ARCSA la base de datos actualizada de los laboratorios farmacéuticos extranjeros certificados por ARCSA.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

ANEXO 3: Guía de Usuario

Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación

Versión [2.0]

29 de Septiembre de 2026

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

GOBIERNO DEL ECUADOR

ANEXO 3
GUÍA DE USUARIO: GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN

CONTENIDO

1. OBJETIVO..... 2
2. INFORMACIÓN REQUERIDA EN EL ARCHIVO MAESTRO 2

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 3
GUÍA DE USUARIO: GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN

1. OBJETIVO

Indicar al usuario externo de forma detallada, la información que debe contener el archivo maestro a presentar a la ARCSA durante el proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura de Laboratorios Farmacéuticos.

2. INFORMACIÓN REQUERIDA EN EL ARCHIVO MAESTRO

Para la elaboración del presente anexo, se empleó de referencia el Anexo 14 del Informe n.° 45 de la Serie de Informes Técnicos n.° 961 de 2011.

CONTENIDO DEL ARCHIVO MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN (SITE MASTER FILE)

1. INFORMACIÓN GENERAL DE LA COMPAÑÍA

1.1. Información de contacto del laboratorio farmacéutico

- Nombre y dirección oficial del laboratorio farmacéutico;
- Nombres y direcciones de las instalaciones, edificios y unidades de producción ubicadas en el establecimiento;
- Información de contacto del fabricante, incluido un número de teléfono disponible las 24 horas, para contactar con el personal pertinente en caso de productos defectuosos o retiro del mercado; y,
- Número de identificación del establecimiento (como por ejemplo coordenadas del sistema de posicionamiento global (GPS), número DUNS (Data Universal Numbering System) u otro dato de sistema de localización geográfica).

1.2. Actividades farmacéuticas autorizadas en el establecimiento

- Permiso de funcionamiento o licencia sanitaria (autorización de fabricación) del laboratorio farmacéutico extranjero (*Anexo 1*);
- Breve descripción de las actividades de elaboración, importación, exportación, distribución y otras actividades autorizadas por la Autoridad Sanitaria Competente incluyendo autoridades extranjeras, según corresponda, para las formas farmacéuticas o actividades autorizadas, cuando dichas actividades no estén cubiertas por la licencia sanitaria (autorización de fabricación); y,
- Tipo de productos fabricados actualmente en el establecimiento (*Anexo 2*), y lista de inspecciones de BPM realizadas en el establecimiento en los últimos 5 años, incluyendo fechas (de inicio y finalización) y el nombre/país cuya Autoridad Competente realizó la inspección (*Anexo 3*).

1.3. Otras actividades de fabricación realizadas en el establecimiento

- Descripción de las actividades no farmacéuticas desarrolladas en el establecimiento, si las hubiera.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

2. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DE LA EMPRESA

2.1. Sistema de calidad de la empresa

- Breve descripción de los sistemas de gestión de la calidad aplicados por la empresa y referencia a las normas utilizadas;
- Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de calidad, incluidas las de la alta gerencia; y,
- Información de actividades para las cuales la empresa se haya acreditado y/o certificado; incluidas las fechas y el contenido de las acreditaciones/certificaciones y los nombres de los organismos de acreditación/certificación.

2.2. Liberación de productos terminados

- Descripción detallada de los requisitos de calificación (formación y experiencia laboral) de la(s) persona(s) autorizada(s) o calificada(s) responsable(s) de los procedimientos de certificación y liberación de lotes;
- Descripción general del procedimiento certificación y liberación de lotes;
- Función de la persona autorizada o calificada para la cuarentena y la liberación de productos terminados y para la evaluación del cumplimiento del registro sanitario (autorización de comercialización);
- Acuerdos entre las personas autorizadas o calificadas cuando intervienen varias de ellas; y,
- Declaración sobre si la estrategia de control emplea Tecnología Analítica de Procesos (PAT, sus siglas en inglés) y/o Liberación en Tiempo Real o Liberación Paramétrica.

2.3. Gestión de proveedores y terceros contratados

- Breve descripción sobre el establecimiento y la cadena de suministro, y del programa de auditoría externa;
- Breve descripción del sistema de calificación de contratistas, elaboradores y/o proveedores de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y otros elaboradores/ proveedores de materiales críticos;
- Medidas adoptadas para garantizar que los productos fabricados cumplan con las directrices relativas a la transmisión de encefalopatías espongiformes animales;
- Medidas adoptadas cuando se sospecha o se identifican productos terminados, productos a granel, ingredientes farmacéuticos activos o excipientes, de calidad subestándar, falsificados, con etiquetado falso o imitaciones;
- Describir las actividades contratadas de asistencia científica, analítica o técnica externa en relación con la fabricación y el análisis;
- Lista de fabricantes y laboratorios contratados, incluidas las direcciones y los datos de contacto, así como diagramas de flujo de las cadenas de suministro para las actividades de fabricación y control de calidad externalizadas (por ejemplo: esterilización de material de acondicionamiento primario para procesos asépticos,

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

análisis de materias primas de partida, etc.), que deberá presentarse en el *Anexo 4*; y,

- Breve descripción del reparto de responsabilidades entre el contratante y el contratado con respecto al cumplimiento del registro sanitario (autorización de comercialización) (cuando no se haya incluido en el apartado 2.2).

2.4. Gestión de riesgos de calidad

- Breve descripción de las metodologías de gestión de riesgos de calidad utilizadas por el laboratorio farmacéutico.
- Alcance y enfoque de la gestión de riesgos de calidad, incluida una breve descripción las actividades realizadas a nivel local. Se debe mencionar cualquier aplicación del sistema de gestión de riesgos de calidad para evaluar la continuidad del suministro.

2.5. Revisiones de la calidad del producto

- Breve descripción de las metodologías utilizadas.

3. PERSONAL

- Organigrama que muestre la estructura de los cargos o puestos relacionados con la gestión de calidad, la producción y el control de calidad (*Anexo 5*), incluyendo a la alta gerencia y a la(s) persona(s) autorizada(s) o calificada(s); y,
- Número de empleados dedicados a la gestión de la calidad, la producción, el control de calidad, el almacenamiento y la distribución, respectivamente.

4. INSTALACIONES Y EQUIPOS

4.1. Instalaciones

- Breve descripción del establecimiento: tamaño del establecimiento y lista de edificios. En caso de utilizarse diferentes edificios en el mismo predio para la producción destinada a diferentes mercados (por ejemplo: el mercado nacional o áreas económicas regionales), se deben enumerar dichos edificios identificando los mercados de destino (si no se han identificado en el apartado 1.1.);
- Plano sencillo o descripción de las áreas de fabricación con indicación de la escala (no se requieren planos arquitectónicos ni de ingeniería);
- Planos de distribución y diagramas de flujo de las áreas de producción (*Anexo 6*) que muestren la clasificación de las áreas y los diferenciales de presión entre áreas contiguas, e indiquen las actividades de producción (por ejemplo: formulación, llenado, almacenamiento, envasado, etc.) que se realizan en dichas áreas;
- Planos de distribución de los almacenes y áreas de almacenamiento, indicando las zonas especiales para el almacenamiento y la manipulación de materiales altamente tóxicos, peligrosos y sensibilizantes, según corresponda; y,

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

- Breve descripción de las condiciones específicas de almacenamiento, si procede, en caso de que no figuren en los planos.

4.1.1. Breve descripción de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)

- Criterios para definir el suministro de aire, la temperatura, la humedad, los diferenciales de presión y las tasas de renovación de aire, así como la política de recirculación de aire (%).

4.1.2. Breve descripción de los sistemas de agua

- Referencias de calidad del agua producida; y
- Diagramas esquemáticos de los sistemas de agua (Anexo 7).

4.1.3. Breve descripción de otros servicios auxiliares relevantes, tales como vapor, aire comprimido, nitrógeno, etc.

4.2. Equipos

4.2.1. En el anexo 8 se debe incluir una lista de los principales equipos de producción y de los laboratorios de control, identificando aquellos que sean críticos.

4.2.2. Limpieza y Sanitización

- Breve descripción de los métodos de limpieza y sanitización de las superficies en contacto con el producto (ejemplo: Limpieza manual, limpieza automática in situ, etc.).

4.2.3. Sistemas computarizados críticos para las BPM

- Breve descripción de los sistemas computarizados críticos para las BPM (excluyendo los controladores lógicos programables, específicos de los equipos).

5. DOCUMENTACIÓN

- Descripción del sistema de documentación de la empresa (ejemplo: electrónico, manual); y,
- Cuando los documentos y registros se almacenan o archiven fuera de las instalaciones (incluyendo datos de farmacovigilancia, si es aplicable): Lista de los tipos de documentos/registros; nombre y dirección del sitio de almacenamiento; y una estimación del tiempo necesario para recuperar los documentos del archivo externo.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

6. PRODUCCIÓN

6.1. Tipo de productos

(Se puede hacer referencia al anexo 1 o 2).

- Tipo de productos fabricados, incluyendo:
  - Lista de formas farmacéuticas de productos tanto de uso en humanos como veterinarios (en caso de corresponder) que son elaborados las instalaciones.
  - Lista de formas farmacéuticas de productos en investigación elaborados en el sitio para ensayos clínicos y cuando difieran de la fabricación comercial, suministrar información de dichas áreas de producción y del personal involucrado;
- Listar las sustancias tóxicas o peligrosas manipuladas (por ejemplo: con una alta actividad farmacológica y/o con propiedades sensibilizantes);
- Tipos de productos elaborados en instalaciones dedicadas o mediante modalidad bajo campaña, si corresponde; y,
- Aplicación de Tecnología Analítica de Proceso (PAT), si correspondiera: descripción general de la tecnología pertinente y de los sistemas computarizados asociados.

6.2. Validación de procesos

- Breve descripción de la política general para la validación de procesos; y,
- Política para el reprocesamiento o retrabajo.

6.3. Gestión y almacenamiento de materiales

- Disposiciones para el manejo de materias primas, materiales de acondicionamiento, productos a granel y productos terminados, incluyendo el muestreo, la cuarentena, la liberación y el almacenamiento; y,
- Disposiciones para el manejo de materiales y productos rechazados.

7. CONTROL DE CALIDAD

- Descripción de las actividades de control de calidad realizadas en las instalaciones en cuando a ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos.

8. DISTRIBUCIÓN, RECLAMOS, DEFECTOS DE CALIDAD Y RETIROS DEL MERCADO

8.1. Distribución

(en lo que respecta a la responsabilidad del fabricante)

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

- Tipos (titulares de autorización de distribución mayorista, titulares de autorización de fabricación, etc.) y ubicaciones (países o zonas económicas regionales) de las empresas a las que se envían los productos desde el establecimiento;
- Descripción del sistema utilizado para verificar que cada comprador/destinatario está legalmente autorizado para recibir productos del fabricante;
- Breve descripción del sistema para garantizar condiciones ambientales adecuadas durante el transporte (ejemplo: control / monitorización de la temperatura);
- Disposiciones para la distribución de productos y métodos mediante los cuales se mantiene la trazabilidad del producto; y,
- Medidas adoptadas para evitar que los productos del fabricante entren en la cadena de suministro ilegal.

8.2. Reclamos, defectos de calidad y retiro de productos del mercado

- Breve descripción del sistema para la gestión de quejas/reclamos, defectos del producto y retiro de productos del mercado.

9. AUTOINSPECCIONES

- Breve descripción del sistema de autoinspección, centrándose en los criterios usados para seleccionar las áreas que se cubrirán durante las inspecciones planificadas, las disposiciones prácticas y actividades de seguimiento.

10. ANEXOS A PRESENTAR EN EL ARCHIVO MAESTRO

Anexo 1. Autorización de fabricación vigente
Anexo 2. Lista de formas farmacéuticas fabricadas, incluyendo las Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) o el nombre común (según disponibilidad) de los principios activos utilizados
Anexo 3. Certificado de BPM vigente
Anexo 4. Lista de fabricantes y laboratorios contratados, incluyendo direcciones e información de contacto, así como diagramas de flujo de las cadenas de suministro para dichas actividades externalizadas
Anexo 5. Organigramas
Anexo 6. Planos de las áreas de producción, incluyendo los flujos de materiales y personal, y diagramas de flujo generales de los procesos de fabricación de cada tipo de producto (forma farmacéutica)
Anexo 7. Esquemas de los sistemas de agua
Anexo 8. Lista de los principales equipos de producción y de laboratorio

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

ANEXO 4: GUÍA EXTERNA

REGISTRO DEL CUMPLIMIENTO DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS DE GASES MEDICINALES, Y RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DE DICHO REGISTRO

Versión [1.0]

29 de septiembre de 2026

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

GOBIERNO DEL ECUADOR

CONTENIDO

1. OBJETIVO..... 2

2. PASOS A SEGUIR..... 2

2.1. Registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, previamente verificado por una autoridad catalogada por la OMS..... 2

2.2. Renovación del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, previamente verificado por una autoridad catalogada por la OMS 4

2.3. Modificación del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, previamente verificado por una autoridad catalogada por la OMS 6

2.4. Cancelación voluntaria del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, previamente verificado por una autoridad catalogada por la OMS 8

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

1. OBJETIVO

Orientar a los solicitantes o titulares del registro sanitario sobre el procedimiento para el registro del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales, previamente verificado por una autoridad catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como para la renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro.

2. PASOS A SEGUIR

2.1. Registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, previamente verificado por una autoridad catalogada por la OMS

a. El solicitante o titular del registro sanitario del gas medicinal en el Ecuador, debe ingresar una solicitud a la ARCSA a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
b. A la solicitud deberá adjuntar los siguientes requisitos:

   i. Certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por una autoridad catalogada por la OMS; o el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) emitido por una autoridad catalogada por la OMS para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM.

   NOTA 1: En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

   ii. Listado de países donde se comercializa el gas medicinal (Ver **Formato 5**. Países donde se comercializan el o los productos); y,
   iii. Factura de pago de la tasa por el registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

   NOTA 2: Los documentos deben estar en formato PDF y tener un máximo de 2MB por archivo, caso contrario deberá reducir la resolución del mismo.

c. La ARCSA revisará en el término de quince (15) días que toda la información y documentación esté completa y correcta.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

d. En el caso de que la documentación o información se encuentre incompleta o incorrecta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas en el término de sesenta (60) días.
e. El regulado contará con un máximo de dos (2) subsanaciones, cada una con el término de sesenta (60) días para presentar la información o documentación corregida.
f. Si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta luego de las subsanaciones permitidas, la ARCSA cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación.
g. Una vez verificada que la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA emitirá la orden de pago correspondiente al proceso de registro del cumplimiento de BPM, siempre que el proceso requiera el pago de una tasa conforme el tarifario vigente que la ARCSA dispone.
h. La orden de pago será emitida a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
   En el caso que el proceso a realizar no requiere el pago de una tasa, se procederá con el paso descrito en el **literal l.** del presente apartado.
i. El regulado debe efectuar el pago en el término de diez (10) días, utilizando los canales de pago oficiales de la ARCSA, los cuales se encuentran detallados en el **numeral 2.8** del apartado 2. "**Consideraciones generales**" del presente instructivo.
j. Una vez realizado el pago, el regulado deberá remitir la orden y el comprobante de pago al correo facturacion@arcsa.gob.ec, para la validación correspondiente y emisión de la factura, excepto en los casos que el pago sea efectuado en línea.
k. En caso de que el pago no se realice en el tiempo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado.
l. Una vez validado el pago (cuando aplique), la ARCSA registrará el cumplimiento de las BPM en la base de datos implementada para el efecto y otorgará un código de registro del cumplimiento de BPM. El código de registro obtenido debe ingresarse en el formulario de inscripción, modificación y renovación al registro sanitario en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), en la sección "**Datos de Solicitante**", en el campo que corresponda.
m. El registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero tendrá la misma vigencia del documento emitido por la autoridad catalogada por la OMS.
   En caso excepcional, si el documento no indica fecha de vigencia ni tampoco existe algún pronunciamiento o comunicado oficial por parte de la autoridad emisora, mediante el cual se establezca la vigencia de dichos documentos, la vigencia del registro del cumplimiento de las BPM en el Ecuador será el plazo máximo de dos (2) años, contado a partir de la fecha de expedición del documento.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

2.2. Renovación del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, previamente verificado por una autoridad catalogada por la OMS

a. El solicitante o titular del registro sanitario del gas medicinal en el Ecuador, debe ingresar la solicitud de renovación a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
b. La solicitud deberá ser ingresada con al menos treinta (30) días término, previos a la fecha de vencimiento del certificado de BPM o CPF emitido por la autoridad catalogada por la OMS.
   La ARCSA iniciará acciones legales únicamente si el regulado incurre en cualquiera de los siguientes supuestos: que el código de registro se caduque sin haber presentado la solicitud en el término mínimo establecido, o que no subsane las observaciones emitidas por la ARCSA dentro del plazo otorgado para el efecto. Por el contrario, si el código de registro del cumplimiento de las BPM caduca mientras la ARCSA se encuentra en proceso de revisión de la documentación ingresada oportunamente, no se ejercerá ningún tipo de acción legal.
c. A la solicitud deberá adjuntar los siguientes requisitos:

   i. Certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por una autoridad catalogada por la OMS; o el CPF emitido por una autoridad catalogada por la OMS para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM.

> **NOTA 3:** En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

> **NOTA 4:** En casos excepcionales, cuando el laboratorio farmacéutico extranjero se encuentre aún en proceso de renovación de la certificación de BPM, la ARCSA extenderá la vigencia del código de registro por un (1) año, contado a partir del ingreso de la solicitud de renovación, siempre que el regulado presente un documento emitido por la autoridad competente que otorgó la certificación de BPM inicialmente en el cual se detalle que el establecimiento se encuentra en proceso de renovación. Si el documento en mención es emitido de forma física el mismo debe presentarse debidamente apostillado o consularizado según corresponda; si el documento es digital debe poderse descargar directamente del portal web oficial de la autoridad emisora.
> Dentro del plazo descrito en el inciso anterior, el regulado deberá ingresar la respectiva evidencia que el cumplimiento de las BPM ha sido renovado, a través de Quipux; caso contrario la Agencia iniciará las acciones legales respectivas por la caducidad del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

ii. Otro(s) certificado(s) de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigente(s) emitido(s) por otra autoridad catalogada por la OMS, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con alguno de ellos;
iii. Documento de respaldo donde justifique los cambios solicitados durante la renovación requerida, cuando aplique, debidamente firmado por el solicitante o titular del registro sanitario;
iv. Listado de países donde se comercializa el gas medicinal (Ver **Formato 5**. Países donde se comercializan el o los productos); y,
v. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la renovación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

NOTA 5: Los documentos deben estar en formato PDF y tener un máximo de 2MB por archivo, caso contrario deberá reducir la resolución del mismo.

d. La ARCSA revisará en el término de quince (15) días que toda la información y documentación esté completa y correcta.
e. En el caso de que la documentación o información se encuentre incompleta o incorrecta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas en el término de sesenta (60) días.
f. El regulado contará con un máximo de dos (2) subsanaciones, cada una con el término de sesenta (60) días para presentar la información o documentación corregida.
g. Si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta luego de las subsanaciones permitidas, la ARCSA cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación.
h. Una vez verificada que la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA emitirá la orden de pago correspondiente al proceso de renovación del código de cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, siempre que el proceso requiera el pago de una tasa conforme el tarifario vigente que la ARCSA dispone.
i. La orden de pago será emitida a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática “Sistema BPM”.
j. En el caso que el proceso a realizar no requiere el pago de una tasa, se procederá con el paso descrito en el **literal n.** del presente apartado.
k. El regulado debe efectuar el pago en el término de diez (10) días, utilizando los canales de pago oficiales de la ARCSA, los cuales se encuentran detallados en el **numeral 2.8** del apartado 2. **“Consideraciones generales**” del presente instructivo.
l. Una vez realizado el pago, el regulado deberá remitir la orden y el comprobante de pago al correo facturacion@arcsa.gob.ec, para la validación correspondiente y emisión de la factura, excepto en los casos que el pago sea efectuado en línea.
m. En caso de que el pago no se realice en el tiempo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

n. Una vez validado el pago (cuando aplique), la ARCSA aprobará la renovación del código de registro del cumplimiento de las BPM a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

2.3. Modificación del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, previamente verificado por una autoridad catalogada por la OMS

Las modificaciones en la certificación de BPM que deben comunicarse a la Agencia, son las siguientes:

a. Cambio de razón social del solicitante o titular del registro sanitario en el territorio nacional;
b. Cambio de razón social del sitio de fabricación del laboratorio farmacéutico extranjero;
c. Cambio de dirección del laboratorio farmacéutico extranjero, únicamente cuando se trate de un cambio de nomenclatura, pero siguen manteniendo las mismas instalaciones;

> **NOTA 6:** En los casos que el cambio de dirección del sitio de fabricación extranjera implique un cambio de instalaciones físicas, el regulado deberá ingresar una nueva solicitud de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero.

d. Inclusión o eliminación de áreas o líneas de fabricación, conforme al documento emitido por el ente regulador extranjero;
e. Inclusión o eliminación de países en los cuales se comercializa el gas medicinal;
f. Cambio de dirección y/o número del establecimiento del solicitante o titular del registro sanitario en el territorio nacional; y,
g. Cambio del representante legal del establecimiento del solicitante o titular del registro sanitario en el territorio nacional.

Para realizar la modificación del código de registro del cumplimiento de las BPM, el regulado deberá seguir los siguientes pasos:

a. El solicitante o titular del registro sanitario del gas medicinal en el Ecuador, debe ingresar la solicitud de modificación a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
b. A la solicitud deberá adjuntar los siguientes requisitos:

   i. Certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por una autoridad catalogada por la OMS; o el CPF emitido por una autoridad catalogada por la OMS para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

> **NOTA 7:** En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

ii. Otro(s) certificado(s) de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigente(s) emitido(s) por otra autoridad catalogada por la OMS, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con alguno de ellos;
iii. Documento de respaldo donde justifique los cambios solicitados para la modificación requerida, según corresponda, debidamente firmado por el solicitante o titular del registro sanitario;
iv. Listado de países donde se comercializa el gas medicinal (Ver **Formato 5**. Países donde se comercializan el o los productos); y,
v. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

> **NOTA 8:** Los documentos deben estar en formato PDF y tener un máximo de 2MB por archivo, caso contrario deberá reducir la resolución del mismo.

c. La ARCSA revisará en el término de quince (15) días que toda la información y documentación esté completa y correcta.
d. En el caso de que la documentación o información se encuentre incompleta o incorrecta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas en el término de sesenta (60) días.
e. El regulado contará con un máximo de dos (2) subsanaciones, cada una con el término de sesenta (60) días para presentar la información o documentación corregida.
f. Si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta luego de las subsanaciones permitidas, la ARCSA cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación.
g. Una vez verificada que la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA emitirá la orden de pago correspondiente al proceso de modificación del código de cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, siempre que el proceso requiera el pago de una tasa conforme el tarifario vigente que la ARCSA dispone.
h. La orden de pago será emitida a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
i. En el caso que el proceso a realizar no requiere el pago de una tasa, se procederá con el paso descrito en el **literal m.** del presente apartado.
j. El regulado debe efectuar el pago en el término de diez (10) días, utilizando los canales de pago oficiales de la ARCSA, los cuales se encuentran detallados en el **numeral 2.8** del apartado 2. **"Consideraciones generales**" del presente instructivo.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

k. Una vez realizado el pago, el regulado deberá remitir la orden y el comprobante de pago al correo facturacion@arcsa.gob.ec, para la validación correspondiente y emisión de la factura, excepto en los casos que el pago sea efectuado en línea.
l. En caso de que el pago no se realice en el tiempo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado.
m. Una vez validado el pago (cuando aplique), la ARCSA aprobará la modificación del código de registro del cumplimiento de las BPM a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

2.4. Cancelación voluntaria del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, previamente verificado por una autoridad catalogada por la OMS

a. El solicitante o titular del registro sanitario del gas medicinal en el Ecuador, debe ingresar la solicitud de cancelación voluntaria a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
b. En la solicitud debe constar:

   i. La declaración de los registros sanitarios vinculados al código objeto de la cancelación voluntaria (en caso de existir);
   ii. La justificación técnica que sustente el motivo de la cancelación voluntaria; y,
   iii. El código de registro del cumplimiento de BPM del nuevo fabricante, únicamente cuando se pretenda continuar con la comercialización de los productos en el país.

> **NOTA 9:** El o los documentos deben estar en formato PDF, deben estar firmados con firma electrónica que permita validar su autenticidad y no superar los 2 MB por archivo.

c. La ARCSA revisará la solicitud en un término de quince (15) días, contados a partir del ingreso de la misma.
d. La ARCSA procederá con la cancelación del código de registro del cumplimiento de BPM en los siguientes escenarios:

   i. Cuando se constate que los registros sanitarios vinculados al código inicial ya cuentan con el código de registro de un nuevo fabricante;
   ii. Cuando los registros sanitarios asociados cuenten con una solicitud aprobada de cancelación voluntaria del registro sanitario; o,
   iii. Cuando se verifique que el código de registro de cumplimiento de BPM objeto de la cancelación voluntaria no tiene ningún registro sanitario vinculado.

e. La ARCSA denegará la cancelación voluntaria del código de registro de cumplimiento de BPM si constata que los registros sanitarios vinculados originariamente no disponen de un

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

código de registro de un nuevo fabricante, ni cuentan con una solicitud aprobada de cancelación voluntaria del registro sanitario. El regulado debe ingresar una nueva solicitud de cancelación con su respectiva justificación técnica.

NOTA 10: La solicitud de cancelación voluntaria no tendrá costo

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

ANEXO 5: GUÍA EXTERNA

OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DE LA CERTIFICACIÓN DE BPM PARA LABORATORIOS EXTRANJEROS DE GASES MEDICINALES

Versión [1.0]

29 de septiembre de 2026

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

GOBIERNO DEL ECUADOR

ANEXO 5
GUÍA EXTERNA: OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DE LA CERTIFICACIÓN DE BPM PARA LABORATORIOS EXTRANJEROS DE GASES MEDICINALES

CONTENIDO

1. OBJETIVO 2
2. PASOS A SEGUIR 2
2.1. Obtención de la certificación de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales 2
2.2. Renovación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales 7
2.3. Modificación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales 15
2.4. Cancelación voluntaria del certificado de BPM otorgado al laboratorio farmacéutico extranjero 20

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen del procedimiento para la obtención de la certificación de BPM 2
Tabla 2. Resumen del procedimiento para la renovación de la certificación de BPM 7
Tabla 3. Resumen del procedimiento para la modificación de la certificación de BPM 16

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

1. OBJETIVO

Establecer las pautas y el procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales.

2. PASOS A SEGUIR

2.1. Obtención de la certificación de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales

El procedimiento para la obtención de la certificación de BPM se desarrollará conforme las siguientes etapas:

Tabla 1. Resumen del procedimiento para la obtención de la certificación de BPM

Etapa	Actividad	Responsable	Tiempo	Observaciones
1	Ingreso de solicitud	Regulado	-	Quipux (hasta que se incluya en el "Sistema BPM")
2	Revisión documental	ARCSA	-	Verifica requisitos
3	Subsanación	Regulado	30 días término	Máx. 2 subsanaciones
4	Emisión de orden de pago	ARCSA	-	Quipux (hasta que se incluya en el "Sistema BPM")
5	Pago	Regulado	20 días término	Canales oficiales de pago
6	Validación del pago	ARCSA	15 días término	Requiere orden y comprobante de pago (excepto los pagos efectuados en línea)
7	Programación de la auditoría	ARCSA	a. 20 días término previos b. 5 días término previos	a. Confirmación de la auditoría b. Notificación del comité auditor
8	Ejecución de la auditoría	ARCSA	Conforme planificación	Auditoría de BPM
9	Informe de la auditoría	ARCSA	1 mes plazo	Clasificación de no cumplimientos (crítico, mayor, menor)
10	Resolución del proceso y emisión del certificado	ARCSA	-	▪ No cumplimiento crítico o mayor: Informe con criterio no favorable y cancelación del proceso

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

				▪ No cumplimiento menor: Acciones correctivas o preventivas ▪ Informe con criterio favorable: Certificado BPM

Elaborado por: ARCSA

Descripción del procedimiento

Etapa 1: Ingreso de la solicitud

a. El representante legal del establecimiento farmacéutico que solicitará en el Ecuador el registro sanitario del o los gases medicinales, debe ingresar una solicitud a la ARCSA a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM" (Ver **Formato 6.** Solicitud de certificación de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros).
b. A la solicitud deberá adjuntar los siguientes requisitos:

   i. Nombramiento del representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero, o su equivalente;
   ii. Nombre y número del documento de identidad del director técnico / persona autorizada del laboratorio farmacéutico extranjero;
   iii. Autorización del laboratorio farmacéutico extranjero para solicitar la certificación de BPM a la ARCSA;
   iv. Permiso de funcionamiento, licencia sanitaria o documento equivalente vigente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
   v. Nombre del o los gases medicinales para el cual solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura (Ver **Formato 9.** Listado de gases medicinales que fabrica el laboratorio farmacéutico extranjero);
   vi. Nombre y domicilio completo del o los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación del producto;
   vii. Archivo maestro del sitio con la firma del director técnico / persona autorizada, elaborado conforme el Anexo 14 "*Directrices para la elaboración de un archivo maestro del sitio*", emitida en el Informe n.° 45 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS n.° 961 del 2011;
   viii. Plan maestro de validación con la firma del director técnico / persona autorizada;
   ix. Guía de verificación de BPM debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del director técnico / persona autorizada; e
   x. Informes de la revisión anual de la calidad del o los gases medicinales, de los dos (2) últimos años, los cuales deben incluir al menos una revisión anual de:
      ▪ Controles críticos en proceso, resultados de pruebas de producto terminado y especificaciones;

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

- Todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas y su investigación;
- Todas las desviaciones o incumplimientos significativos, sus investigaciones relacionadas y la eficacia de las acciones correctivas y preventivas implementadas;
- Todos los cambios realizados en los procesos, métodos analíticos, materias primas, materiales de empaque o proveedores críticos;
- Los resultados del programa de estabilidad continua y cualquier tendencia adversa (si corresponde);
- Todas las devoluciones, quejas y retiradas relacionadas con la calidad del producto, y las investigaciones realizadas en ese momento;
- La idoneidad de cualquier otra acción correctiva previa del producto, proceso o equipo;
- El estado de cualificación de los equipos pertinentes utilizados para la fabricación y el envasado de gases medicinales; y
- Acuerdos con los proveedores (para garantizar su actualización).

Etapa 2: Revisión documental

a. La ARCSA verificará que toda la información y documentación esté correcta y completa.

Etapa 3: Subsanación

a. En caso de que la documentación o información se encuentre incompleta o incorrecta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días.
b. El regulado contará con un máximo de dos (2) subsanaciones, cada una con el término de treinta (30) días para presentar la información o documentación corregida.
c. Si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación.

Etapa 4: Emisión de orden de pago

a. Una vez verificada que la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA emitirá la orden de pago correspondiente al proceso de certificación de BPM.
b. La orden de pago será emitida a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática “Sistema BPM”.

Etapa 5: Pago

a. El regulado debe efectuar el pago en el término de veinte (20) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, los cuales se encuentran detallados en el **numeral 2.8** del apartado 2. “**Consideraciones generales**” del presente instructivo.

Etapa 6: Validación del pago

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

a. Una vez realizado el pago, el regulado deberá remitir la orden y el comprobante de pago al correo facturacion@arcsa.gob.ec, para la validación correspondiente y emisión de la factura en el término de quince (15) días, excepto en los casos que el pago sea efectuado en línea.
b. En caso de que el pago no se realice en el tiempo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado.

Etapa 7: Programación de la auditoría

a. La ARCSA convocará a una reunión de planificación al regulado, a la cual podrá asistir el representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero. En esta reunión se definirá el alcance de la certificación y se fijará una fecha tentativa para la auditoría, la cual debe realizarse en un plazo máximo de seis (6) meses desde la reunión de planificación.
b. La Agencia confirmará la fecha de la auditoría con un mínimo de veinte (20) días de anticipación y comunicará el personal que conformará el comité auditor al regulado, con al menos cinco (5) días antes de la realización de la auditoría en el laboratorio farmacéutico extranjero.
c. Cuando se estime necesario el aporte técnico y científico de personal de la ARCSA adicional al comité auditor, o de expertos externos con conocimientos altamente especializados, podrá autorizarse la participación de observadores durante la auditoría.
d. La nómina de observadores será comunicada por la ARCSA con al menos tres (3) días de antelación a la auditoría.

Etapa 8: Ejecución de la auditoría

a. El comité auditor planificará, revisará, analizará, inspeccionará y evaluará la información, instalaciones, el proceso de fabricación y control de calidad vinculados a la línea o líneas de fabricación en el alcance del requerimiento de certificación.
b. La ARCSA podrá utilizar evidencias fotográficas y audiovisuales.
c. En caso de que el comité auditor considere necesario inspeccionar otras áreas, se debe garantizar el acceso a las instalaciones y documentación pertinente para verificar el cumplimiento de las BPM, empleando la guía de verificación respectiva (Ver **Formato 7.** Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales).
d. Durante la auditoría la línea o líneas de fabricación que se encuentren en el alcance del requerimiento de certificación deben encontrarse en fabricación en alguna de sus etapas.
e. El comité auditor verificará las condiciones bajo las cuales se realizará el transporte del producto terminado y los controles a ejecutar, desde el laboratorio farmacéutico extranjero hasta el Ecuador.
f. Si durante la auditoría se identifican uno o más “no cumplimientos” que no fueren resueltos hasta la reunión de cierre, el comité auditor detallará el o los “no cumplimientos” en el acta de inspección.
g. Asimismo, comunicará formalmente dichos “no cumplimientos” al representante legal o su delegado, y al director técnico / persona autorizada del laboratorio farmacéutico.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

h. El acta de inspección deberá ser suscrita por el representante legal o su delegado, el director técnico / persona autorizada y por el comité auditor.

Etapa 9: Informe de la auditoría

a. Concluida la auditoría, el comité auditor elaborará el informe respectivo con los hallazgos de la auditoría.
b. En caso de encontrar no cumplimientos, el comité auditor evaluará y clasificará los mismos según su nivel de riesgo en **crítico, mayor** o **menor**.
c. El informe de la auditoría será remitido oficialmente al regulado y al director técnico / persona autorizada, en el plazo de un (1) mes contado a partir de la reunión de cierre de la auditoría.
d. El informe será remitido a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

Etapa 10: Resolución del proceso y emisión del certificado

a. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con las directrices de BPM, el informe de la auditoría elaborado tendrá criterio favorable y la ARCSA emitirá al regulado el certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, asignándole un código de certificación de BPM.
b. El regulado deberá retirar el certificado de BPM de forma presencial en la Dirección Zonal o Planta Central de la ARCSA, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
c. Si durante la auditoría se identifica uno o más "no cumplimientos" clasificados como críticos o mayores, la Agencia emitirá al regulado un informe no favorable de cumplimiento de BPM, a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
d. De identificarse uno o más "no cumplimientos" menores o deficiencias categorizadas como "otras", el regulado debe presentar a la Agencia las acciones correctivas y preventivas implementadas, en el término de quince (15) días contados a partir de la emisión del informe de la auditoría, para su posterior evaluación por parte de la ARCSA.
e. Si los "no cumplimientos" identificados son resueltos con las acciones correctivas y preventivas, la Agencia elaborará el informe de la auditoría con criterio favorable y emitirá al regulado el certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, asignándole un código de certificación de BPM.
f. El regulado deberá retirar el certificado de BPM de forma presencial en la Dirección Zonal o Planta Central de la ARCSA, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
g. Si los "no cumplimientos" no son resueltos con las acciones correctivas y preventivas, la Agencia emitirá al regulado un informe no favorable de cumplimiento de BPM, a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

NOTA 1: El laboratorio farmacéutico extranjero que obtenga un informe no favorable de cumplimiento de BPM por parte de la Agencia, no podrá solicitar una reinspección, debiendo iniciar nuevamente el proceso de certificación, ingresando la solicitud, con los requisitos descritos en el **apartado 2.1** del presente instructivo, incluyendo el pago de la tasa correspondiente.

2.2. Renovación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales

El procedimiento para la renovación de la certificación de BPM se desarrollará conforme las siguientes etapas:

Tabla 2. Resumen del procedimiento para la renovación de la certificación de BPM

Etapa	Actividad	Responsable	Tiempo	Observaciones
1	Ingreso de solicitud	Regulado	8 meses previo a caducarse	Quipux (hasta que se incluya en el "Sistema BPM")
2	Revisión documental	ARCSA	-	Verifica requisitos
3	Subsanación	Regulado	30 días término	1 subsanación
4	Determinación del riesgo	ARCSA	-	Se evalúan criterios de riesgo: ▪ Riesgo alto: Continuar etapa 5 ▪ Riesgo bajo: Continuar etapa 6
5	Notificación de necesidad de inspección previa	ARCSA	-	Oficio mediante Quipux
5.1	Ingreso de requisitos	Regulado	2 meses plazo	Ingreso mediante Quipux (hasta que se incluya en el "Sistema BPM")
5.2	Revisión documental	ARCSA	-	Verifica requisitos
5.3	Subsanación	Regulado	30 días término	1 subsanación
5.4	Emisión de orden de pago	ARCSA	-	Quipux (hasta que se incluya en el "Sistema BPM")
5.5	Pago	Regulado	20 días término	Canales oficiales de pago

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

5.6	Validación del pago	ARCSA	-	Requiere orden y comprobante de pago (excepto los pagos efectuados en línea)
5.7	Programación de la auditoría	ARCSA	a. 20 días término previos b. 5 días término previos	a. Confirmación de la auditoría b. Notificación del comité auditor
5.8	Ejecución de la auditoría	ARCSA	Conforme planificación	Auditoría de BPM
5.9	Informe de la auditoría	ARCSA	1 mes plazo	Clasificación de no cumplimientos (crítico, mayor, menor)
5.10	Resolución del proceso y emisión del certificado	ARCSA	-	▪ No cumplimiento crítico o mayor: Informe con criterio no favorable y cancelación del proceso ▪ No cumplimiento menor: Acciones correctivas o preventivas ▪ Informe con criterio favorable: Certificado BPM
6	Emisión de orden de pago	ARCSA	-	Quipux (hasta que se incluya en el "Sistema BPM")
6.1	Pago	Regulado	20 días término	Canales oficiales de pago
6.2	Validación del pago	ARCSA	15 días término	Requiere orden y comprobante de pago (excepto los pagos efectuados en línea)
6.3	Resolución del proceso y emisión del certificado	ARCSA	-	Validación del pago efectiva: Emisión del certificado renovado No validación del pago: Cancelación del proceso e inicio del proceso de suspensión de registros sanitarios

Elaborado por: ARCSA

Descripción del procedimiento

Etapa 1: Ingreso de la solicitud

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

a. El regulado debe ingresar una solicitud a la ARCSA a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM" (Ver **Formato 6.** Solicitud de certificación de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros).
b. La solicitud deberá ser ingresada con al menos ocho (8) meses plazo, previo a la fecha de vencimiento del certificado; sin perjuicio de que se inicien las acciones legales respectivas por la caducidad del certificado durante el proceso de la renovación.
c. A la solicitud deberá adjuntar los siguientes requisitos:

i. Listado actualizado de los países donde comercializa el producto (Ver **Formato 5**. Países donde se comercializan el o los productos);
ii. Certificado(s) de BPM vigente(s) del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante o por una autoridad catalogada por la OMS; o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM;
iii. Carta en la cual se detalle que los requisitos descritos en el Art. 59 de la Resolución ARCSA-DE-2025-053-DASP (literales del a. al i.) no han tenido modificaciones o que las mismas fueron comunicadas y aprobadas previamente por la Agencia.

> **NOTA 2:** Si el laboratorio farmacéutico extranjero ha tenido modificaciones que no han sido comunicadas y aprobadas previamente por la Agencia, el regulado debe adjuntar adicionalmente todos los requisitos descritos en el Art. 59 de la Resolución ARCSA-DE-2025-053-DASP actualizados.

iv. Informes de la revisión anual de la calidad del o los gases medicinales, de los dos (2) últimos años, los cuales deben incluir al menos una revisión anual de:

- Controles críticos en proceso, resultados de pruebas de producto terminado y especificaciones;
- Todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas y su investigación;
- Todas las desviaciones o incumplimientos significativos, sus investigaciones relacionadas y la eficacia de las acciones correctivas y preventivas implementadas;
- Todos los cambios realizados en los procesos, métodos analíticos, materias primas, materiales de empaque o proveedores críticos;
- Los resultados del programa de estabilidad continua y cualquier tendencia adversa (si corresponde);
- Todas las devoluciones, quejas y retiradas relacionadas con la calidad del producto, y las investigaciones realizadas en ese momento;
- La idoneidad de cualquier otra acción correctiva previa del producto, proceso o equipo;
- El estado de cualificación de los equipos pertinentes utilizados para la fabricación y el envasado de gases medicinales; y
- Acuerdos con los proveedores (para garantizar su actualización).

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

v. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la renovación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Etapa 2: Revisión documental

a. La ARCSA verificará que toda la información y documentación esté correcta y completa.

Etapa 3: Subsanación

a. En caso de que la documentación o información se encuentre incompleta o incorrecta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días.
b. Si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta, la ARCSA dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM e iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación, hasta que el regulado presente todos los requisitos completos y correctos.
c. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA determinará en función del riesgo del producto y del establecimiento, la necesidad de efectuar una inspección al laboratorio farmacéutico extranjero para otorgar la renovación del certificado de BPM.

Etapa 4: Determinación del riesgo del producto y del establecimiento

a. La ARCSA evaluará la información y documentación ingresada por el regulado y, en función de los siguientes criterios de riesgo, determinará la necesidad de efectuar una inspección al laboratorio farmacéutico:

   i. Jurisdicción de origen y comercialización: Se considerará de bajo riesgo a los productos fabricados o comercializados en países cuyas autoridades reguladoras han sido designadas como autoridades catalogadas por la OMS bajo los estándares de desempeño correspondientes;
   ii. Referencial técnico de cumplimiento: Se reconocerán como estándares de referencia internacional para la verificación del cumplimiento de las BPM los lineamientos emitidos por el Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S por sus siglas en inglés) y las directrices de la OMS;
   iii. Antecedentes de calidad y seguridad: Se evaluarán los resultados no conformes derivados de control posregistro y la emisión de alertas sanitarias vinculadas a la calidad del producto.

b. La ARCSA aplicará los criterios de inclusión definidos en el numeral anterior de forma secuencial y jerárquica. El análisis de cada criterio es selectivo; es decir, únicamente cuando se identifique un factor de riesgo en el criterio evaluado, se procederá al análisis del siguiente eslabón de la cadena de riesgo.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

c. Si la ARCSA determina que el riesgo es alto, se deberá continuar con la **etapa 5**. Por lo contrario, si la ARCSA determina que el riesgo es bajo, se deberá continuar con la **etapa 6**.

Etapa 5: Notificación de la necesidad de inspección previa a la renovación

a. La Agencia comunicará al regulado el requerimiento obligatorio de una inspección previa a otorgar la renovación de la certificación de BPM.

Etapa 5.1: Ingreso de requisitos

i. El regulado en el plazo de dos (2) meses, contados a partir de la comunicación de requerir una inspección para la renovación de la certificación de BPM, debe ingresar a través de Quipux, el formulario de solicitud de inspección y los requisitos actualizados descritos en el **apartado 2.1** del presente instructivo, siempre y cuando los mismos no hayan sido presentados con la solicitud de renovación.

Etapa 5.2: Revisión documental

i. La ARCSA verificará que toda la información y documentación esté correcta y completa.

Etapa 5.3: Subsanación

i. En caso de que la documentación o información se encuentre incompleta o incorrecta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días.
ii. Si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta, la ARCSA dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM e iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación, hasta que el regulado presente todos los requisitos completos y correctos.

Etapa 5.4: Emisión de orden de pago por inspección

i. Una vez verificada que la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA emitirá la orden de pago para la inspección por renovación de la certificación de BPM.
ii. La orden de pago será emitida a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática “Sistema BPM”.

Etapa 5.5: Pago

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

i. El regulado debe efectuar el pago en el término de veinte (20) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, los cuales se encuentran detallados en el **numeral 2.8** del apartado 2. "**Consideraciones generales**" del presente instructivo.

Etapa 5.6: Validación del pago

i. Una vez realizado el pago, el regulado deberá remitir la orden y el comprobante de pago al correo facturacion@arcsa.gob.ec, para la validación correspondiente y emisión de la factura en el término de quince (15) días, excepto en los casos que el pago sea efectuado en línea.
ii. En caso de que el pago no se realice en el tiempo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado y se iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación.

Etapa 5.7: Programación de la auditoría

i. La ARCSA convocará a una reunión de planificación al regulado, a la cual podrá asistir el representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero. En esta reunión se fijará una fecha tentativa para la auditoría, la cual debe realizarse en un plazo máximo de seis (6) meses desde la reunión de planificación.
ii. La Agencia confirmará la fecha de la auditoría con un mínimo de veinte (20) días de anticipación y comunicará el personal que conformará el comité auditor al regulado, con al menos cinco (5) días antes de la realización de la auditoría en el laboratorio farmacéutico extranjero.

Etapa 5.8: Ejecución de la auditoría

i. El comité auditor planificará, revisará, analizará, inspeccionará y evaluará la información, instalaciones, el proceso de fabricación y control de calidad vinculados a la línea o líneas de fabricación en el alcance de la certificación.
ii. La ARCSA podrá utilizar evidencias fotográficas y audiovisuales.
iii. En caso de que el comité auditor considere necesario inspeccionar otras áreas, se debe garantizar el acceso a las instalaciones y documentación pertinente para verificar el cumplimiento de las BPM, empleando la guía de verificación respectiva (Ver **Formato 7.** Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales).
iv. Durante la auditoría la línea o líneas de fabricación que se encuentren en el alcance de la certificación deben encontrarse en fabricación en alguna de sus etapas.
v. El comité auditor verificará las condiciones bajo las cuales se realiza el transporte del producto terminado y los controles a ejecutar, desde el laboratorio farmacéutico extranjero hasta el Ecuador.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

vi. Si durante la auditoría se identifican uno o más "no cumplimientos" que no fueren resueltos hasta la reunión de cierre, el comité auditor detallará el o los "no cumplimientos" en el acta de inspección.
vii. Asimismo, comunicará formalmente dichos "no cumplimientos" al representante legal o su delegado, y al director técnico / persona autorizada del laboratorio farmacéutico.
viii. El acta de inspección deberá ser suscrita por el representante legal o su delegado, el director técnico / persona autorizada y por el comité auditor.

Etapa 5.9: Informe de la auditoría

i. Concluida la auditoría, el comité auditor elaborará el informe respectivo con los hallazgos de la auditoría.
ii. En caso de encontrar no cumplimientos, el comité auditor evaluará y clasificará los mismos según su nivel de riesgo en **crítico, mayor** o **menor**.
iii. El informe de la auditoría será remitido oficialmente al regulado y al director técnico / persona autorizada, en el plazo de un (1) mes contado a partir de la reunión de cierre de la auditoría.
iv. El informe será remitido a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

Etapa 5.10: Resolución del proceso y emisión del certificado

i. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con las directrices de BPM, el informe de la auditoría elaborado tendrá criterio favorable y la ARCSA emitirá al regulado el certificado de BPM renovado.
ii. El regulado deberá retirar el certificado de BPM de forma presencial en la Dirección Zonal o Planta Central de la ARCSA, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
iii. Si durante la auditoría se identifica uno o más "no cumplimientos" clasificados como **críticos** o **mayores**, la Agencia emitirá al regulado un informe no favorable de cumplimiento de BPM, dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM e iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación.
iv. De identificarse uno o más "no cumplimientos" **menores** o deficiencias categorizadas como "**otras**", el regulado debe presentar a la Agencia las acciones correctivas y preventivas implementadas, en el término de quince (15) días contados a partir de la emisión del informe de la auditoría, para su posterior evaluación por parte de la ARCSA.
v. Si los "no cumplimientos" menores identificados son resueltos con las acciones correctivas y preventivas, la Agencia elaborará el informe de la auditoría con criterio favorable y emitirá al regulado el certificado de BPM renovado.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

vi. El regulado deberá retirar el certificado de BPM de forma presencial en la Dirección Zonal o Planta Central de la ARCSA, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
vii. Si los "no cumplimientos" menores no son resueltos con las acciones correctivas y preventivas, la Agencia emitirá al regulado un informe no favorable de cumplimiento de BPM, dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM e iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación.
viii. La Agencia emitirá al regulado el informe no favorable de cumplimiento de BPM a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

Etapa 6: Emisión de orden de pago por proceso de renovación

i. Una vez verificada que la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA emitirá la orden de pago por el proceso de renovación de la certificación de BPM.
ii. La orden de pago será emitida a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

Etapa 6.1: Pago

i. El regulado debe efectuar el pago en el término de veinte (20) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, los cuales se encuentran detallados en el **numeral 2.8** del apartado 2. "**Consideraciones generales**" del presente instructivo.

Etapa 6.2: Validación del pago

i. Una vez realizado el pago, el regulado deberá remitir la orden y el comprobante de pago al correo facturacion@arcsa.gob.ec, para la validación correspondiente y emisión de la factura en el término de quince (15) días, excepto en los casos que el pago sea efectuado en línea.

Etapa 6.3: Resolución del proceso y emisión del certificado

ii. En caso de que el pago no se realice en el tiempo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado y se iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación, hasta que el regulado presente todos los requisitos completos y correctos.
iii. Si se valida el pago, la ARCA emitirá el certificado de BPM renovado.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

iv. El regulado deberá retirar el certificado de BPM de forma presencial en la Dirección Zonal o Planta Central de la ARCSA, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

NOTA 3: De manera excepcional, el regulado podrá solicitar una prórroga a la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero durante el proceso de renovación. La solicitud de prórroga deberá remitirse a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

La ARCSA podrá aprobar la prórroga de vigencia siempre que se cumplan con las siguientes condiciones:

a. Que la solicitud de renovación del certificado de BPM haya sido presentada con un mínimo de ocho (8) meses de anticipación a la fecha de vencimiento del certificado vigente;
b. Que el laboratorio farmacéutico no haya registrado alertas, denuncias confirmadas por problemas de calidad ni se hayan detectado "no cumplimientos" o deficiencias críticas o mayores, en inspecciones realizadas por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico en el último periodo de vigencia del certificado;
c. Que el o los gases medicinales importados, fabricados por el laboratorio farmacéutico, no hayan registrado alertas o denuncias confirmadas por problemas de calidad; y
d. Que se haya confirmado el pago correspondiente al proceso de renovación.

En caso de aprobarse la prórroga de vigencia, esta se otorgará por una sola vez y tendrá una duración de tres (3) meses plazo, contados a partir de la fecha propuesta para el cierre de la inspección inicial del proceso de renovación.

2.3. Modificación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales

Las modificaciones en la certificación de BPM que deben comunicarse a la Agencia, son las siguientes:

a. Cambio de razón social (denominación) del laboratorio farmacéutico extranjero;
b. Cambio de representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero;
c. Cambio de dirección y número de establecimiento, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones;
d. Desistimiento o eliminación de áreas de producción o líneas certificadas;
e. Cambios de equipos;
f. Cambios de sistemas críticos de apoyo; y,
g. Cambio del representante legal del establecimiento farmacéutico solicitante del registro sanitario en el Ecuador.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

El procedimiento para la modificación de la certificación de BPM se desarrollará conforme las siguientes etapas:

Tabla 3. Resumen del procedimiento para la modificación de la certificación de BPM

Etapa	Actividad	Responsable	Tiempo	Observaciones
1	Ingreso de solicitud	Regulado	-	Quipux (hasta que se incluya en el "Sistema BPM") Requisitos dependen del tipo de modificación
2	Revisión documental	ARCSA	-	Verifica requisitos
3	Subsanación	Regulado	30 días término	1 subsanación
4	Emisión de orden de pago	ARCSA	-	Quipux (hasta que se incluya en el "Sistema BPM")
5	Pago	Regulado	20 días término	Canales oficiales de pago
6	Validación del pago	ARCSA	15 días término	Requiere orden y comprobante de pago (excepto los pagos efectuados en línea)
7	Resolución del proceso	ARCSA	-	Se registra la modificación en el historial del laboratorio farmacéutico

Elaborado por: ARCSA

Descripción del procedimiento

Etapa 1: Ingreso de la solicitud

a. El regulado debe ingresar la solicitud de modificación a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".
b. A la solicitud deberá adjuntar los siguientes requisitos, dependiendo el tipo de modificación:

<u>Cambio de razón social (denominación) del laboratorio farmacéutico:</u>

i. Escritura pública o documento equivalente en el que se indique el cambio de la razón social emitido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico;

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ii. Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero en el cual conste la nueva razón social; y,
iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Cambio del representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero:

i. Nombramiento del nuevo representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero, o su equivalente;
ii. Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero en el cual conste el nuevo representante legal; y,
iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Cambio de dirección y número de establecimiento, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones:

i. El registro de patente municipal anterior o documento equivalente en el país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
ii. El registro de patente municipal actual o documento equivalente en el país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
iii. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura actualizado y vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante; o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) actualizado y vigente para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM;

> **NOTA 4:** En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

iv. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Desistimiento o eliminación de áreas de producción o líneas certificadas:

i. Carta firmada por el representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero en el cual se indique claramente el desistimiento o eliminación del área de producción o línea certificada; y,
ii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

Cambios de equipos

i. El cronograma de calificación de equipos actualizados;
ii. El cronograma de validación de limpieza;
iii. El cronograma de validación de procesos actualizado y la certificación de la instalación;
iv. Control de cambios, que incluya un análisis de riesgo exhaustivo para evaluar el impacto potencial de la modificación propuesta en la calidad del producto. Este análisis debe identificar los riesgos asociados con el cambio y establecer un plan de acción para mitigarlos, asegurando que la calidad del producto no se vea comprometida; y,
v. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Cambios de sistemas críticos de apoyo

Requisitos para cambio del sistema de aire:

i. Presentar la Calificación del sistema de aire (calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación del desempeño (PQ));
ii. Control de cambios, que incluya un análisis de riesgo exhaustivo para evaluar el impacto potencial de la modificación propuesta en la calidad del producto. Este análisis debe identificar los riesgos asociados con el cambio y establecer un plan de acción para mitigarlos, asegurando que la calidad del producto no se vea comprometida; y,
iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Requisitos para cambio del sistema de agua:

i. Presentar la Calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y validación del sistema de agua Fase I y Fase II conforme las directrices establecidas en los informes Técnicos;
ii. Control de cambios, que incluya un análisis de riesgo exhaustivo para evaluar el impacto potencial de la modificación propuesta en la calidad del producto. Este análisis debe identificar los riesgos asociados con el cambio y establecer un plan de acción para mitigarlos, asegurando que la calidad del producto no se vea comprometida; y,
iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Cambio del representante legal del establecimiento farmacéutico solicitante del registro sanitario en el Ecuador:

i. Nombramiento del nuevo representante legal inscrito en el Registro Mercantil; y
ii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal:090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

Etapa 2: Revisión documental

a. La ARCSA verificará que toda la información y documentación esté correcta y completa.

Etapa 3: Subsanación

a. En caso de que la documentación o información se encuentre incompleta o incorrecta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días.
b. Si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta, la ARCSA dará por cancelado el proceso de modificación de la certificación de BPM y el regulado deberá ingresar una nueva solicitud de modificación.

Etapa 4: Emisión de orden de pago

a. Una vez verificada que la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA emitirá la orden de pago correspondiente al proceso de certificación de BPM.
b. La orden de pago será emitida a través de Quipux, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

Etapa 5: Pago

a. El regulado debe efectuar el pago en el término de veinte (20) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, los cuales se encuentran detallados en el **numeral 2.8** del apartado 2. "**Consideraciones generales**" del presente instructivo.

Etapa 6: Validación del pago

a. Una vez realizado el pago, el regulado deberá remitir la orden y el comprobante de pago al correo facturacion@arcsa.gob.ec, para la validación correspondiente y emisión de la factura en el término de quince (15) días, excepto en los casos que el pago sea efectuado en línea.
b. En caso de que el pago no se realice en el tiempo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado y el regulado deberá ingresar una nueva solicitud de modificación.

Etapa 7: Resolución del proceso

a. Si se valida el pago, la ARCA registrará dicha modificación en el historial del laboratorio farmacéutico y emitirá el certificado de BPM, cuando aplique.
b. El regulado podrá retirar el certificado de BPM de forma presencial en la Dirección Zonal o Planta Central de la ARCSA, transitoriamente hasta que se incluya este tipo de productos y/o actividad en la herramienta informática "Sistema BPM".

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

2.4. Cancelación voluntaria del certificado de BPM otorgado al laboratorio farmacéutico extranjero

El regulado podrá solicitar la cancelación voluntaria del certificado BPM, conforme el siguiente procedimiento:

a. Ingresar mediante Quipux, transitoriamente hasta que se habilite la respectiva opción en la herramienta informática "Sistema BPM", una solicitud de cancelación voluntaria en la cual declare que no posee registros sanitarios vinculados al código otorgado del certificado de BPM y la justificación técnica que describa el motivo de la cancelación voluntaria. El o los documentos a adjuntar deben estar en formato PDF, deben estar firmados con firma electrónica que permita validar su autenticidad y no superar los 2 MB por archivo;
b. La ARCSA revisará la solicitud en un término de quince (15) días, contados a partir del ingreso de la solicitud;
c. De tener un criterio favorable la ARCSA procederá con la cancelación del certificado BPM del laboratorio farmacéutico; y,
d. De tener un criterio no favorable la ARCSA no autorizará la cancelación del certificado BPM del laboratorio farmacéutico y el regulado deberá ingresar una nueva solicitud de cancelación con su respectiva justificación técnica.

NOTA 5: La solicitud de cancelación voluntaria no tendrá costo.

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

FORMATO 1

LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

Forma Farmacéutica	Nombre del Producto	Principio Activo	Concentración del Principio Activo	Presentación	N.° Registro Sanitario (autorización de comercialización) en el extranjero	Vigencia del Registro sanitario (autorización de comercialización) en el extranjero	Condiciones de almacenamiento	Observaciones
1	**Medicamentos Betalactámicos - cefalosporínicos estériles**							
2	**Medicamentos Betalactámicos - Cefalosporínicos No estériles**							
3	**Medicamentos Betalactámicos - penicilínicos estériles**							
4	**Medicamentos Betalactámicos - penicilínicos No estériles**							
5	**Medicamentos Betalactámicos - no Penicilínicos estériles**							

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

FORMATO 1

LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

6	**Medicamentos Betalactámicos - no Penicilínicos no estériles**							
7	**Medicamentos en General estériles**							
8	**Medicamentos en General No estériles**							
9	**Citostáticos estériles**							
10	**Citostáticos No estériles**							

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

FORMATO 1

LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

11	**Citotóxicos estériles**							
12	**Citotóxicos No estériles**							
13	**Hormonas estériles**							
14	**Hormonas No estériles**							
15	**Inmunosupresores estériles**							

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

FORMATO 1

LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

16	**Inmunosupresores No estériles**							
17	**Preparaciones Biológicas (Probióticos)**							
	FIRMAS DE RESPONSABLES							

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

FORMATO 1
LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

F) _____ Firma del Representante Legal Nombre: _____ N.° de identificación: _____	F) _____ Firma del Director Técnico (Equivalente) Nombre: _____ N.° de identificación: _____

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR

FORMATO 2

SECCIÓN I

1	GARANTÍA DE LA CALIDAD			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
1.1	¿Está definida la política de calidad del establecimiento en relación con la manufactura de medicamentos?			
1.2	¿El sistema de calidad es apropiado para un establecimiento de manufactura de medicamentos y asegura que:			
	¿En el diseño y desarrollo de los medicamentos se toman en cuenta requisitos de BPM, BPL y BPC?			
	¿Las operaciones de producción y control están especificadas definidas y documentadas para el cumplimiento de la BPM?			
	¿En las descripciones de puesto, están claramente especificadas las responsabilidades gerenciales?			
	¿Se toman disposiciones para la fabricación, el suministro y el uso de los materiales correctos de partida, de envase y empaque?			
	¿Se toman las medidas necesarias para garantizar el suministro y el uso correcto de los materiales de partida, de envasado y empaque, en los procesos de fabricación?			
	¿Se realizan todos los controles necesarios para: materias primas, productos intermedios y productos a granel y otros controles en proceso, calibraciones y validaciones?			
	¿El producto terminado se fabrica y se controla correctamente, de acuerdo con los procedimientos definidos?			
	¿Los medicamentos no son vendidos o suministrados antes de que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado de conformidad con los requisitos de la autorización de comercialización y cualesquiera otros regulaciones pertinentes a la producción, el control y la liberación de los medicamentos?			
	¿Existen disposiciones para asegurar que los productos mantengan la calidad durante el almacenamiento y distribución, durante toda su vida útil?			
	¿Se dispone de un procedimiento para auto-inspecciones y / o auditorías de calidad que evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad y se incluyen proveedores?			
	¿Las desviaciones son reportadas, investigadas y registradas?			
	¿Existe un sistema para aprobar los cambios que puedan tener impacto en la calidad del producto?			

	¿Se realiza la evaluación periódica de la calidad de los medicamentos con el fin de verificar la consistencia de los procesos y asegurar su mejora continua?			
1.3	¿El fabricante tiene definida la política acerca de su responsabilidad para que sus productos cumplan con los requisitos de comercialización, calidad, seguridad y eficacia que no pongan a los pacientes en situación de riesgo?			
	¿Esta política hace parte del sistema integral de garantía de calidad?			
	¿Dicha responsabilidad está encabezada por la alta dirección con la participación de todos los niveles de la compañía, incluyendo a los proveedores y distribuidores?			
	¿Cuentan con registros de su divulgación?			
	¿El sistema de Garantía de Calidad se encuentra documentado?			
1.4	¿En el diseño del sistema de Garantía de calidad están incorporados los conceptos de BPM y BPL?			
1.5	¿Es monitoreada periódicamente la eficacia del sistema de Garantía de Calidad?			
1.6	¿Todas las partes del sistema de garantía de calidad están provistas de personal competente, y disponen de locaciones, equipos e instalaciones adecuadas y suficientes?			
1.7	¿Se cuenta con procedimientos y registros para la selección, evaluación y seguimiento a proveedores críticos que impacten en la calidad del producto?			
2	**BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
2.1	¿Se dispone de medidas orientadas a la disminución de los riesgos para prevenir la contaminación cruzada y confusiones durante los procesos de fabricación y almacenamiento?			
2.2	¿Todos los procesos de fabricación están claramente definidos, revisados y demuestran ser capaces de manufacturar en forma consistente los medicamentos con el cumplimiento de sus especificaciones?			
2.3	¿Se lleva a cabo la calificación y validación?			
2.4	¿La alta dirección proporciona los recursos relacionados con:			
2.4.1	¿Personal apropiadamente calificado y entrenado?			
2.4.2	¿Adecuados espacios e instalaciones?			
2.4.3	¿Adecuados equipos y sistemas de apoyo crítico?			
2.4.4	¿Apropiados materiales envases y etiquetas?			
2.4.5	¿Procedimientos e instrucciones aprobados?			
2.4.6	¿Adecuado almacenamiento y transporte de productos y materias primas?			
2.4.7	¿Personal, laboratorios y equipos para controles en proceso?			
2.5	¿Las Instrucciones y procedimientos escritos son claros y son específicamente aplicables a las instalaciones previstas?			

2.6	¿Los operadores están capacitados para llevar a cabo los procedimientos correctamente?			
2.7	¿Los registros (de forma manual y/o mediante instrumentos) se realizan durante la fabricación y demuestran que han sido tomadas todas las medidas exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas y que la cantidad y calidad del producto son los esperados?			
	¿Cualquier desviación significativa es registrada íntegramente y es investigada?			
2.8	¿Son generados y conservados registros de la fabricación y distribución de cada lote, y estos contienen información que permiten trazar la historia completa.			
	¿Estos registros son conservados en forma clara y accesible?			
2.9	¿Las condiciones de almacenamiento y distribución de los productos permiten mantener su calidad?			
2.10	¿Se encuentra implementado un sistema para retirar del mercado cualquier lote del producto?			
2.11	¿Las quejas sobre los productos comercializados, son examinadas, son investigadas las causas de los defectos de calidad objeto de las mismas y son tomadas las medidas pertinentes respecto a los productos defectuosos para prevenir la recurrencia?			
3	**SANEAMIENTO E HIGIENE**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
3.1	¿El alcance del saneamiento e higiene cubre: personal instalaciones, equipos e instrumentos, materiales de producción y envases, productos de limpieza y desinfección, y todo lo que pudiera convertirse en una fuente de contaminación para el producto?			
	¿Son eliminadas las fuentes potenciales de contaminación a través de un programa integrado de saneamiento e higiene?			
4	**CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
4.1	¿La compañía farmacéutica ha identificado qué trabajos de calificación y de validación son necesarios para demostrar que los aspectos críticos de su operación están controlados?			
4.2	¿Están claramente definidos y documentados en un plan maestro de validaciones los elementos clave del programa de calificación y validación del establecimiento?			
4.3	¿La Calificación y la validación demuestran y proporcionan evidencia documentada?			
4.3.1	¿Están documentados los protocolos y reportes para la calificación de diseño de: las instalaciones locativas, los sistemas de apoyo crítico, los equipos y los procesos?			

4.3.2	¿Se encuentran documentados los protocolos e informes de la calificación de las instalaciones locativas, los sistemas de apoyo crítico, los equipos, y de ellos se puede concluir que han sido construidos e instalados de acuerdo con sus especificaciones de diseño?			
4.3.3	¿Se encuentran documentados los protocolos y reportes de la calificación de operación de las instalaciones locativas, los sistemas de apoyo crítico y de ellos se puede concluir que los equipos operan de acuerdo con sus especificaciones de diseño?			
4.3.4	¿Se encuentran documentados los protocolos y reportes de la calificación de desempeño de los sistemas de apoyo crítico tales como agua, aire comprimido, sistema de ventilación, vapor y demás que se requieran? ¿Y de ellos se puede concluir operan de acuerdo a sus especificaciones?			
4.3.5	¿Se encuentran documentados los protocolos y reportes de la validación de procesos y de ellos se evidencia que un proceso específico produce consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad? ¿Dichas validaciones son de orden prospectivo y/o concurrente incluyendo como mínimo tres lotes consecutivos que cumplan con las especificaciones?			
4.4	¿Se encuentra calificado y validado cualquier aspecto de la operación, incluyendo cambios significativos en las instalaciones locativas, áreas, equipos o procesos, que puedan afectar la calidad del producto, directa o indirectamente?			
4.5	¿El estado calificado y validado de los ítems identificados como objeto de calificación o validación es revisado con frecuencia anual acorde con un programa aprobado?			
4.6	¿Está documentado el compromiso de la compañía de mantener vigente el estado calificado o validado para los ítems identificados como objeto de calificación o validación en el manual de calidad y/o el plan maestro de validación?			
4.7	¿Está claramente definida la responsabilidad de llevar a cabo la validación?			
4.8	¿Las validaciones son llevadas a cabo de acuerdo con protocolos predefinidos y aprobados?			
4.9	¿Los resultados obtenidos durante la calificación o validación y las conclusiones son consignados en un informe y este es almacenado?			
4.10	¿Los procesos y procedimientos han sido establecidos sobre la base de los resultados de la validación realizada?			
4.11	¿El plan maestro de validaciones incluye la validación de metodologías analíticas, sistemas automatizados y procedimientos de limpieza entre otros?			
4.12	¿Las metodologías analíticas (fisicoquímicas y microbiológicas) se encuentran validadas y/o verificadas en caso que estas se encuentren en las farmacopeas oficiales vigentes?			

5	QUEJAS Y RECLAMOS			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
5.1	¿Está documentado e implementado un procedimiento para la revisión de las quejas y otra información relativa a los productos potencialmente defectuosos y son tomadas las acciones correctivas?			
5.2	¿Está designada una persona responsable de manejar las quejas, y es quien decide las medidas a tomar, junto con personal de apoyo suficiente para que le asista?.			
5.3	¿Si esta persona es diferente de la persona autorizada, esta última está al tanto de cualquier denuncia, investigación o retiro de producto del mercado?			
5.4	¿Existen procedimientos escritos que describen las medidas a ser tomadas, incluida la necesidad de considerar el retiro de producto del mercado, en el caso de una denuncia relativa a un posible defecto del producto?			
5.5	¿La investigación de la queja puede contemplar si esta es debida o causada por falsificación?			
5.6	¿Cualquier queja relativa a un defecto del producto es registrada con todos los detalles originales y completamente investigada y la persona responsable del control de calidad es normalmente involucrada en la revisión de este tipo de investigaciones?			
5.7	¿Si se descubre un producto defectuoso o se sospecha de un lote, la revisión e investigación es extendida a otros lotes que pudieran contener producto reprocesado del lote defectuoso?			
5.8	¿En caso de ser necesario, las medidas de seguimiento incluyen el retiro del producto del mercado?			
5.9	¿Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como consecuencia de una queja son registradas y referenciadas a los registros de manufactura de los lotes correspondientes?			
5.10	¿Los registros de las quejas son revisados periódicamente para detectar cualquier indicación de problemas específicos o recurrentes, que requieran atención y que pudieran justificar la retirada de los productos del mercado?			
5.11	¿Las autoridades competentes son informadas de las acciones consideradas frente a una posible falla de manufactura, deterioro del producto, la falsificación o cualquier problema crítico de calidad con un producto?			
6	**PRODUCTOS RETIRADOS DEL MERCADO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
6.1	¿Existe un sistema para retirar del mercado los productos que se sabe o se sospecha que son defectuosos, con prontitud y eficacia?			
6.2	¿La persona autorizada es responsable por la ejecución y coordinación del retiro del producto?			
	¿Se cuenta con personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro de producto con el apropiado grado de urgencia?			

6.3	¿Existen procedimientos escritos y evidencias de cualquier actividad de retiro de producto, y la revisión y actualización periódica de dichos documentos y evidencias?			
	¿Las operaciones de retiro son iniciadas de inmediato hasta el nivel requerido en la cadena de distribución?			
6.4	¿Los procedimientos escritos de retiro incluyen instrucciones para almacenar productos retirados del mercado en un área separada y segura mientras se decide su destino?			
6.5	¿Todas las autoridades competentes de todos los países a los que un determinado producto se ha distribuido, son informadas de inmediato de cualquier intención de retirar el producto, ya que es, o se sospecha que es defectuoso?			
6.6	¿Los registros de distribución están fácilmente disponibles para la persona autorizada y contienen información suficiente sobre los mayoristas y los clientes a quienes fue suministrado el producto directamente (incluyendo los productos exportados, quienes han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas) para permitir una recuperación efectiva?			
6.7	¿El progreso del proceso de retiro de producto del mercado es monitoreado y registrado?			
	¿Los registros incluyen la disposición del producto, y se emite un informe final que incluye la conciliación entre las cantidades de los productos entregadas y recuperadas?			
6.8	¿La eficacia de las medidas a tomar para el retiro es probada y evaluada periódicamente?			
7	**PRODUCCIÓN POR CONTRATO Y ANÁLISIS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
Generalidades				
7.1	¿El contrato de producción y análisis está correctamente definido, acordado y controlado con el fin de evitar malentendidos que pudieran resultar en un producto o trabajo o Análisis de calidad insatisfactoria?			
7.2	¿Todos los arreglos para la fabricación y el análisis por contrato, incluyendo cualquier propuesta de cambio en las disposiciones técnicas o de otro tipo, son concordantes con la autorización de comercialización del producto en cuestión?			
7.3	¿El contrato permite que el contratante audite las instalaciones del contratista?			
7.4	¿En el caso de análisis por contrato, la aprobación final para la liberación está a cargo de la persona autorizada del contratante o del contratista?			
EL CONTRATANTE				
7.5	¿El contratante posee evidencias de evaluación de la competencia del contratista para llevar a cabo el trabajo o pruebas requeridas, para la aprobación de las actividades del contrato; el contratista está obligado a aplicar los principios de BPM Y BPL descritos en esta guía y dicho cumplimiento es verificado por el contratante?			

7.6	¿Existen evidencias en cuanto a que el contratante provee al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente las operaciones contratadas, de acuerdo con la autorización de comercialización y cualquier otro requisito legal?			
7.7	¿Existen soportes en cuanto a que el contratante se asegura que el contratista esté al tanto de los problemas asociados con el producto, trabajo o pruebas que pudieran representar un peligro para las instalaciones, equipo, personal, otros materiales u otros productos?			
EL CONTRATISTA				
7.8	¿El contratante evalúa los registros entregados por el contratista en cuanto a que todos los productos procesados y materiales entregados por el contratista cumplen con sus especificaciones o que el producto ha sido liberado por la persona autorizada?			
7.9	¿Durante la evaluación del contratista, el contratante levantó evidencias en cuanto a instalaciones adecuadas, equipos, conocimientos, experiencia y personal competente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo solicitado?			
7.10	¿El contratista verifica que el contratante tenga el permiso de funcionamiento correspondiente para manufacturar los productos de interés?			
7.11	¿El contratista tiene evidencias para sustentar que verifica, que los trabajos encomendados al contratante son ejecutados por este y no por otros terceros, y en cuyo caso participa de la evaluación y aprobación del subcontratista? (el contrato incluye esta disposición)			
7.12	¿Los acuerdos concertados entre el contratista y subcontratistas, aseguran que la información de la manufactura y la información analítica estan disponibles de la misma manera que entre el contratante original y el primer contratista?			
7.13	¿Contractualmente está definido que el contratista se abstendrá de cualquier actividad que pueda afectar negativamente la calidad del producto fabricado y /o analizado para el contratante?			
7.14	¿Existe contrato escrito entre el contratante y el contratista donde se establecen claramente las responsabilidades de cada parte?			
7.15	¿El contrato establece el procedimiento de liberación del producto para la venta o emisión del certificado de análisis? ¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o la emisión del certificado de análisis ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote fue manufacturado y revisado en cumplimiento con los requerimientos de autorización al mercado?			

7.16	¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o la emisión del certificado de análisis, ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote fue manufacturado y revisado en cumplimiento con aprobado en el registro sanitario (autorización de comercialización)?			
7.17	¿Los aspectos técnicos del contrato son elaborados por personal competente en tecnología farmacéutica, análisis y Buenas Prácticas de Manufactura?			
7.18	¿Las modalidades de producción y análisis están en concordancia con la autorización de comercialización y de acuerdo entre ambas partes?			
7.19	¿El contrato describe el responsable de la compra, el análisis y la liberación de los materiales y la realización de los controles de producción y calidad, incluyendo los controles durante el proceso?			
	¿Describe el responsable de la toma de muestras y los análisis?			
	En el caso de contratación de análisis, ¿El contrato indica si el contratista toma muestras en las instalaciones del fabricante?			
7.20	¿Se encuentran disponibles para el contratante los registros de fabricación, análisis, distribución y las muestras de referencia?			
7.21	¿Los procedimientos de desvíos o no conformidades del contratante especifican los registros pertinentes a la evaluación de la calidad de un producto en el caso de quejas o de un defecto?			
7.22	¿El contrato describe el manejo de las materias primas, productos intermedios, a granel y productos terminados si son rechazados?			
8	**AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORÍA DE CALIDAD**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
8.1	¿Se realizan autoinspecciones y/o auditorías internas para evaluar el cumplimiento de las BPM en todos los aspectos de la producción y control de calidad?			
8.2	¿Existe un procedimiento para realizar las autoinspecciones?			
	¿Existe programa de autoinspecciones y/o auditorías?			
	¿Para la elaboración del programa se consideran resultados de autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas, además de quejas, retiros del mercado y desvíos de calidad?			
8.3	El programa incluye:			
8.3.1	¿Personal?			
8.3.2	¿Instalaciones, incluyendo las correspondientes al personal?			
8.3.3	¿Mantenimiento de edificios y equipos?			
8.3.4	¿Almacenamiento de materias primas y productos terminados?			
8.3.5	¿Equipos?			
8.3.6	¿Producción y los controles durante el proceso?			

8.3.7	¿Control de calidad?			
8.3.8	¿Documentación?			
8.3.9	¿Saneamiento e higiene?			
8.3.10	¿Programas de validación y revalidación?			
8.3.11	¿Calibración de los instrumentos y sistemas de medición?			
8.3.12	¿Procedimientos de retiro de productos del mercado?			
8.3.13	¿Denuncias, quejas y reclamos?			
8.3.14	¿Control de etiquetas?			
8.3.15	¿Resultados de las anteriores auto-inspecciones y las medidas correctivas adoptadas?			
8.4	¿Existe un equipo encargado de autoinspecciones / auditorías de la calidad?			
	¿El personal que realiza las autoinspecciones y auditorías está capacitado con las BPM?			
8.5	¿Se tiene definida la frecuencia(al menos una vez al año) para realizar las autoinspecciones dependiendo de las necesidades de la empresa?			
8.5	¿Se emite un informe al completar la auto-inspección?			
8.7	El informe contiene:			
8.7.1	¿Los resultados de la auto-inspección?			
8.7.2	¿La evaluación y conclusiones?			
8.7.3	¿Las acciones correctivas recomendadas?			
8.7.4	¿Se realiza seguimiento de las acciones correctivas?			
8.7.5	¿Se informa a la Gerencia de la Compañía tanto el reporte de autoinspección como las acciones correctivas?			
8.7.6	¿Se realizan auditorías fuera del programa en otras situaciones?, (por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o rechazado repetidas veces)?			
8.8	¿Se realizan auditorías de calidad para complementar las autoinspecciones?			
	¿Dicha auditoria puede extenderse a proveedores y contratistas?			
8.9	El responsable de control de calidad junto con los otros departamentos pertinentes son los responsables de la aprobación de los proveedores de materias primas y de embalaje?			
8.10	¿Los proveedores de insumos son evaluados por Aseguramiento y/o Control de Calidad antes de ser incluidos en la lista de proveedores aprobados?			
	¿En esta evaluación se tienen en cuenta los antecedentes y la naturaleza de los materiales a ser suministrados por el proveedor?			
	¿Existe un programa de evaluación y auditorías a proveedores?			
	¿Se mantienen registros de estas evaluaciones y auditorías?			
	¿Se realiza una evaluación de los resultados?			
	¿Se adoptan medidas cuando los resultados no son favorables?			

	¿Existe un registro de proveedores aprobados disponible para las áreas que así lo requieren?			
9	**PERSONAL**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
9.1	¿Existe un procedimiento de selección e inducción de personal?			
	¿El fabricante cuenta con un organigrama?			
9.2	¿El establecimiento dispone de suficiente personal calificado para la correcta fabricación y control de medicamentos e ingredientes activos?			
9.3	¿Cuenta con perfiles de cargo y funciones definidos para el personal de acuerdo al organigrama vigente? ¿Las funciones y responsabilidades no son tan numerosas que representen un riesgo para la calidad de los productos fabricados?			
	¿El personal cuenta con la acreditación de estudios según el perfil de cargo?			
	¿En los perfiles de cargo, se define la suplencia del cargo? ¿La delegación de funciones al personal está por escrito?			
9.4	¿El personal recibe una formación inicial y continua de los principios de BPM incluyendo las instrucciones de higiene, relevante para sus necesidades?			
9.5	¿Se toman medidas para evitar que personas no autorizadas entren en las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad?			
9.6	¿Dentro del personal principal se incluye responsable de producción control de calidad y la persona autorizada?			
	¿Existe independencia entre las personas responsables de las áreas de producción y de control de calidad de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura?			
9.7	¿El laboratorio cuenta con un Director Técnico, un Jefe de Control de Calidad y un Jefe de Producción?			
	¿El Director Técnico, Jefe de Control de Calidad y Jefe de Producción, entre cuyas responsabilidades se encuentra la supervisión de la fabricación y control de calidad de medicamentos, reúnen las cualidades de una educación científica y experiencia práctica adecuada? Son Químicos Farmacéuticos o Bioquímicos Farmacéuticos (o su equivalente) y su educación incluye : (a) Química (analítica y orgánica) o bioquímica (b) Ingeniería química (c) Microbiología (d) Ciencias Farmacéuticas y Tecnología (e) Farmacología y toxicología (g) Otras Ciencias Relacionadas			
9.8	Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir:			
9.8.1	(a) autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;			
9.8.2	(b) vigilancia y control del lugar de fabricación;			

9.8.3	(c) higiene de la planta;			
9.8.4	(d) validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;			
9.8.5	(e) capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación;			
9.8.6	(f) aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;			
9.8.7	(g) aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales;			
9.8.8	(h) establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;			
9.8.9	(i) Realización y evaluación de controles en proceso			
9.8.10	(j) retención de registros;			
9.8.11	(k) vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM;			
9.8.12	(l) inspección, investigación, y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.			
9.9	El jefe del departamento de control de la calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:			
9.9.1	(a) aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel, y productos acabados;			
9.9.2	(b) evaluar los registros de los lotes;			
9.9.3	(c) asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;			
9.9.4	(d) aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas, y otros procedimientos de control de la calidad;			
9.9.5	(e) aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato;			
9.9.6	(f) vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos;			
9.9.7	(g) asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control;			
9.9.8	(h) asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades;			
9.9.9	(i) Manejo y control de las actividades de muestreo			
9.9.10	¿La liberación de lote la realiza el personal autorizado de acuerdo al procedimiento aprobado?			
9.10	¿La persona autorizada también se involucra en otras actividades?, incluyendo:			
9.10.1	(a) Implementación (y, cuando sea necesario, el establecimiento) del sistema de calidad;			
9.10.2	(b) Participación en el desarrollo del manual de calidad de la compañía;			
9.10.3	(c) Supervisión de la auditoría regular interna o auto-inspecciones;			
9.10.4	(d) Vigilancia del Departamento de Control de Calidad			
9.10.5	(e) Participación en auditorías externas (auditorías a proveedores)			
9.10.6	(f) Participación en los programas de validación.			

9.11	¿La persona responsable para la aprobación de liberación de lote asegura siempre que los siguientes requerimientos han sido cumplidos?			
9.11.1	(a) Que se hayan cumplido los requerimientos de autorización de comercialización y autorización de manufactura del lote en relación.			
9.11.2	(b) Que los procesos de manufactura y de análisis han sido validados.			
9.11.3	(c) Que todas las verificaciones necesarias y análisis han sido hechos y se toman en cuenta las condiciones de producción y registros de manufactura;			
9.11.4	(d) Que cualquiera de los cambios planeados o desviaciones en la manufactura o control de calidad hayan sido notificadas de acuerdo con un sistema de reporte bien definido antes de que el producto haya sido liberado. Tales cambios puede necesitar notificación y aprobación, por la autoridad regulatoria;			
9.11.5	(e) Cualquier muestreo, inspección, pruebas o verificaciones adicionales que hayan sido realizados o iniciados, según sea apropiado, cubran los cambios planeados y desviaciones;			
9.11.6	(f) Que toda la documentación necesaria de producción y control de calidad ha sido completada y aprobada por el supervisor capacitado en disciplinas apropiadas;			
9.11.7	(g) Que las auditorias, auto inspecciones y revisiones extraordinarias son realizadas por el personal capacitado y entrenado.			
9.11.8	(h) Que las aprobaciones han sido dadas por el responsable de control de calidad;			
9.11.9	(i) Que todos los factores relevantes han sido considerados, incluyendo cualquier que no esté específicamente asociado con el lote directamente bajo inspección.			
9.12	¿El personal usa uniformes y accesorios de seguridad industrial adecuados según sus actividades?			
9.13	¿El personal del establecimiento tiene claro conocimiento de sus actividades según el cargo que desempeña y consta por escrito con las firmas de aceptación respectivas?			
10	**CAPACITACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
10.1	¿Existe un procedimiento general de capacitación?			
	¿Existe un programa de capacitación para el personal?			
10.2	¿El personal nuevo recibe una capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asigna?			
	¿Se mantienen programas y registros de dicha capacitación?			
	¿Se da una capacitación continua y se realiza una valoración de la efectividad de la capacitación periódicamente?			

10.3	¿Existe un programa de capacitación continua en BPM (manufactura, laboratorio, almacenamiento, distribución y transporte) para todo el personal, incluyendo entrenamiento específico en las funciones que desempeñan?			
	¿Se ofrecen programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles?			
	¿Se encuentran calificados quienes realizan la capacitación?			
	¿Cuentan con los registros de capacitación de personal (asistencia, evaluaciones y seguimiento de las capacitaciones realizadas)?			
	¿Se cumple el programa de capacitación?			
10.4	¿Se discute el concepto de garantía de calidad durante las sesiones de capacitación?			
10.5	¿Se informa a los visitantes o al personal no capacitado al ingreso a las áreas de producción y control de calidad las exigencias de higiene personal y uso de las ropas adecuadas?			
10.6	¿En los registros de entrenamiento se evidencia que los consultores y el personal contratado es calificado para los servicios que presta?			
11	**HIGIENE PERSONAL**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
11.1	¿El personal es sometido a exámenes médicos antes y durante el empleo?			
	¿El personal que realiza las inspecciones visuales es sometido a exámenes oculares periódicos?			
11.2	¿El personal está capacitado en las prácticas de higiene personal?			
	¿El personal es instruido para lavarse las manos antes de entrar a las áreas de producción?			
	¿Se dispone de carteles alusivos al lavado de manos?			
11.3	¿No se permite manipular materias primas, de envasado, o procesado de medicamentos al personal que muestre condiciones de salud que influya negativamente en la calidad de los productos?			
11.4	¿El personal tiene la obligación de informar a sus superiores cualquier condición (en relación con las instalaciones, equipos o personal) que consideran pueden afectar negativamente a los productos?			
11.5	¿Se evita el contacto de las manos del operario con materias primas, materiales primarios de envasado y productos intermedios o a granel?			
11.6	¿El personal viste uniformes apropiados a las actividades que realiza, incluyendo protección del cabello? ¿Los uniformes sucios, sin son reutilizables, son almacenadas en contenedores cerrados separados hasta que sean lavados apropiadamente, y si es necesario, desinfectados, esterilizados y/o inactivados?			

11.7	¿Se prohíbe el fumar, comer beber o masticar, como también mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos para fumar, o bien medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos?			
11.8	¿Los procedimientos relacionadas con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes, o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, administradores o inspectores?			
12	**INSTALACIONES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
12.1	¿Las instalaciones están ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas en función de las operaciones que se llevan a cabo?			
12.2	¿En la planificación y diseño se tuvo en cuenta reducir al mínimo el riesgo de error y permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden?			
12.3	¿Se toman medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza cuando se genera polvo (por ejemplo, durante el muestreo, pesaje, mezcla y operaciones de procesamiento y empaquetado de polvo)?			
12.4	¿Existen fuentes de contaminación ambiental en el área circundante al edificio?			
	¿Se adoptan medidas para evitar que la contaminación afecte negativamente las actividades desarrolladas?			
	¿Los espacios libres y no productivos pertenecientes a la empresa se encuentran ordenados, limpios y libres de materiales empleados en la fabricación de productos?			
12.5	¿Son diseñadas y construidas las instalaciones utilizadas en la fabricación de productos terminados para facilitar un saneamiento adecuado?			
12.6	¿Las instalaciones se mantienen en buen estado de conservación?			
	¿Las operaciones de mantenimiento no presentan un riesgo a la calidad del producto?			
	¿Las instalaciones eléctricas visibles ¿se encuentran en buen estado?			
12.7	¿Se dispone de un procedimiento para la limpieza y desinfección adecuada de las áreas y se mantienen los registros de la limpieza?			
12.8	¿El suministro eléctrico, iluminación, temperatura, humedad y ventilación no influyen negativamente en los medicamentos durante su fabricación y almacenamiento, ni en el funcionamiento de los equipos?			
	¿Se encuentran identificadas las cañerías de agua, gas, electricidad, vapor, aire comprimido y otros gases que se utilicen?			

12.9	¿Las operaciones de manufactura se realizan en áreas clasificadas y acorde al riesgo de contaminación (por partículas viables y no viables) y al grado de limpieza que requiere cada operación de manufactura?			
12.10	¿Las condiciones en "estado de reposo" son alcanzadas en ausencia del personal operativo luego de un breve periodo de "limpieza" o "tiempo de recuperación" por ejemplo de alrededor de 15 a 30 minutos?			
12.11	¿Existe un procedimiento para el control de roedores y plagas?			
	¿Existe protección contra la entrada de roedores, insectos, aves u otros animales?			
12.12	¿Están diseñadas las instalaciones para asegurar el flujo lógico de materiales y personal que prevenga la contaminación y confusión de los productos? ¿Los mismos están controlados por planos aprobados?			
12.13	¿Las áreas destinadas al descanso y refrigerio están separadas de las áreas de fabricación y control?¿son suficientes para el números de usuarios?			
12.14	¿Existen vestuarios para el personal de la planta?			
	¿Los baños, vestuarios y duchas, están separadas de las áreas de producción y almacenamiento?			
	¿Se encuentran limpios, ordenados y en buen estado de conservación?			
12.15	¿Los talleres de mantenimiento están situados en ambientes separados de las áreas productivas?			
	¿Si se guardan las herramientas y repuestos en el área de producción, se guardan en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente?			
12.16	¿Existe área independiente con entrada y sistema de manejo de aire independiente, para la manipulación de animales de laboratorio?			
12.17	¿Las bodegas son de acceso restringido y controlado?			
12.18	¿Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos?			
12.19	¿Están las áreas debidamente identificadas?			
12.20	¿Están ordenadas y limpias?			
12.21	¿Los pisos, paredes y techos están en buen estado de conservación e higiene?			
12.22	¿Las áreas de almacenamiento se encuentran separadas y segregadas teniendo en cuenta los productos (materias primas y de envasado, materiales intermedios, a granel, productos terminados, cuarentena, liberados, rechazados, devueltos o retirados del mercado)?			
12.23	¿Las áreas de almacenamiento están limpias, secas, suficientemente iluminadas y mantenidas dentro de los límites aceptables de temperatura?			

12.24	¿Se controla (cuando se requiera) y registra las condiciones especiales de almacenamiento (temperatura y humedad)?			
12.25	¿Se encuentra validada la cadena de frio para los productos y materias primas termosensibles incluyendo el almacenamiento y su transporte?			
12.26	¿Cuenta con dispositivos calibrados para el control y/o registro de la temperatura?			
12.27	¿Los dispositivos para el control y/o registro de temperatura se encuentran ubicados de acuerdo a los resultados del mapeo de temperatura cinética media?			
12.28	¿Existe control y registro de humedad?			
12.29	¿Cuenta con dispositivos calibrados para el control y/o registro de humedad?			
12.30	¿La registros de temperatura y humedad cumplen con las especificaciones de los materiales y productos almacenados?			
12.31	¿Dispone de cámara fría calificada, si es necesario?			
12.32	¿Existen registros de temperatura para la cámara fría?			
12.33	¿Existe un sistema de alerta que indique los desvíos de la temperatura programada en la cámara fría?			
12.34	¿Existe un procedimiento para manejar las desviaciones de temperatura en la cámara fría?			
12.35	¿En los lugares de recepción y despacho los productos y materiales están separados y protegidos de la intemperie?			
12.36	¿Están diseñadas y equipadas las áreas de recepción de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento?			
12.37	¿Cada envase recibido es rotulado?			
12.38	¿La etiqueta contiene al menos, la siguiente información:			
12.38.1	¿Nombre y/o código del insumo?			
12.38.2	¿Número de lote?			
12.38.3	¿Número de recipiente/número total de recipiente?			
12.38.4	¿Fecha de vencimiento y/o reanálisis?			
12.38.5	¿Número de análisis?			
12.38.6	¿Condiciones especiales de almacenamiento?			
12.38.7	¿Se encuentran demarcadas las áreas donde se almacenan los productos en cuarentena y su acceso es restringido al personal autorizado? ¿En caso de un sistema que reemplace la cuarentena física debe tener seguridad equivalente?			
12.38.8	¿Se almacenan de manera separada los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos?			
12.38.9	¿Existen dentro del almacén sectores con separación física real y acceso restringido para:			
12.38.10	¿Sustancias psicotrópicas y estupefacientes?			
12.38.11	¿Productos sometidos a control?			
12.38.12	¿Se toman precauciones en el almacenamiento de materiales corrosivos?			

12.38.13	¿Existe un área para almacenamiento de productos inflamables y explosivos?			
12.39	¿Existe un área o sector seguro y de acceso restringido para almacenar etiquetas o rótulos?			
12.40	¿Si el muestreo de materia prima y material de envase primario se realiza en el área de almacenamiento, existe un área segura que impida la contaminación por partículas, microorganismos y la contaminación cruzada (áreas clasificadas, controladas acorde al tipo de producto y con dispositivos que garanticen su estabilidad)?			
12.41	¿Si el área de pesaje de materia prima se encuentra en el almacenamiento, se dispone de áreas de pesaje independientes con dispositivos especiales para controlar el polvo?			
12.42	¿Cuenta con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de medicamentos, altamente sensibilizantes (penicilinas), o preparaciones biológicas (microorganismos vivos)?			
12.43	¿La producción de otros productos altamente activos (algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas), se lleva a cabo en instalaciones separadas?			
12.44	¿La manufactura de pesticidas o herbicidas son realizadas en instalaciones independientes y no se comparten con la manufactura de medicamentos?			
12.45	¿Cuando se trabaja por campaña en las mismas instalaciones se toman las precauciones específicas y las validaciones necesarias, incluida la validación de la limpieza, acorde a la normativa actual vigente?			
12.46	¿La validación de limpieza involucra tres lotes en las mismas áreas, con los equipos, instrumentos e instalaciones en donde se manufacturan los productos?			
12.47	¿El área utilizada es adecuada para el volumen de las operaciones?			
12.48	¿Las instalaciones permiten que la producción se lleve a cabo en áreas conectadas en un orden lógico correspondiente a la secuencia de las operaciones?			
12.49	¿El área está limpia, ordenada y libre de materiales ajenos al área?			
12.50	¿Las áreas de trabajo y almacenamiento permiten la ubicación lógica de los equipos y materiales?			
12.51	¿Las superficies interiores (paredes, pisos y techos) son lisas con terminados suaves (“mediacaña”), sin grietas ni aberturas, no desprenden partículas, permiten una fácil y eficaz limpieza, y desinfección?			
12.52	¿Las tuberías, accesorios de iluminación, puntos de ventilación y otros servicios son diseñados y ubicados de manera que se evita la creación de huecos difíciles de limpiar?			
12.53	¿Los drenajes tienen un tamaño adecuado, diseñado y equipado para evitar la contracorriente?			

12.54	¿Si es necesaria la utilización de canales abiertos, éstos son de fácil limpieza y desinfección?			
12.55	¿Las áreas de producción están ventiladas con instalaciones de control de aire adecuadas a los productos que en ella se manipulan, de acuerdo a las operaciones realizadas y al medio ambiente externo?			
12.56	¿El sistema HVAC (aire acondicionado de ventilación y calefacción) regula la temperatura, si incide en la calidad del producto?¿las áreas son regularmente monitoreadas durante periodos de producción y de no actividades productivas para asegurar el cumplimiento con las especificaciones de diseño?			
12.57	¿Hay registro de humedad, si incide en la calidad del producto?			
12.58	¿Existe un sistema de extracción de aire que evite descargar contaminantes al medio ambiente?			
12.59	¿Las instalaciones destinadas al envasado y empacado de medicamentos están diseñadas y planificadas de tal forma que evitan confusiones o contaminación cruzada?			
12.60	¿El área de envase y empaque es adecuada para el volumen de las operaciones?			
12.61	¿Se encuentra limpia, ordenada y libre de materiales ajenos al área?			
12.62	¿Las áreas de producción están bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles visuales en línea de producción?			
12.63	¿Se encuentran las áreas de los laboratorios de control de calidad separadas de las áreas de producción?			
12.64	¿Las instalaciones son adecuadas al volumen de trabajo, evitando la confusión y la contaminación cruzada?			
12.65	¿Dispone de áreas independientes para realizar ensayos biológicos, microbiológicos, radioisótopos y productos citostáticos, si corresponde?			
12.66	¿Existe área de recepción de muestras?			
12.67	¿Existe área separada de análisis físico-químico?			
12.68	¿Existe área de lavado de materiales?			
12.69	¿El área de microbiología cuenta con salas separadas para esterilidad, recuento y lavado de materiales?			
12.70	¿Las salas clasificadas de microbiología poseen pisos, cielos y muros lavables y sanitizables?			
12.71	¿El área para la realización de ensayos de recuento microbiano cuenta con estación de trabajo de flujo de aire unidireccional (grado A)?			
12.72	¿Existen instalaciones de seguridad como ducha, lavaojos, extintores y elementos de protección, entre otros?			
12.73	¿Existen programas de verificación de funcionamiento de los equipos de seguridad?			
12.74	¿El laboratorio de control de calidad está equipado con equipos e instrumentos adecuados a los métodos de prueba ejecutados?			

12.75	¿Los instrumentos están correctamente rotulados indicando la vigencia de la calibración?			
12.76	¿Posee un sistema de extracción adecuado para la prevención de vapores?			
12.77	¿Los implementos de aseo están guardados adecuadamente?			
12.78	¿Los útiles de aseo de las áreas limpias de microbiología son específicos para dicha área?			
12.79	¿Los sistemas de refrigeración cuentan con registro de temperatura?			
12.80	¿Existen drenajes en el departamento?			
12.81	¿Si es así, previenen el reflujo?			
12.82	¿Tienen tapa de acero inoxidable?			
12.83	¿Existen instrucciones de higiene y sanitización para los drenajes?			
12.84	¿Las cañerías de agua, gas, nitrógeno, vapor y vacío, están marcadas de acuerdo a la norma?			
12.85	¿El personal se encuentra con vestimenta y calzado adecuado?			
12.86	¿Se cumple la prohibición de fumar, comer y beber, en el área?			
12.87	¿Se prohíbe mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar o medicamentos personales?			
12.88	¿Utiliza el personal los elementos de seguridad (mascarillas, protectores oculares, guantes, etc.)?			
12.89	¿Existen recipientes adecuados, bien tapados, limpios e identificados para la recolección de residuos en el área?			
12.90	¿El Laboratorio está diseñado y construido con materiales adecuados que faciliten la limpieza y desinfección?			
12.91	¿En el diseño del laboratorio se contempló la prevención de humos y ventilación?			
12.92	¿El Laboratorio tiene suministro de aire separado de las áreas de producción?			
12.93	¿Existen unidades de tratamiento de aire separadas y otras disposiciones para los laboratorios biológicos, microbiológicos y radioisótopos, cuando corresponda?			
12.94	¿Existe un área separada para los instrumentos, con el fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, el contacto con la humedad excesiva y otros factores externos?			
13	**EQUIPOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
13.1	¿Los equipos están ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos de conformidad con las operaciones que se llevan a cabo? ¿Dichos equipos son propios de las áreas, para evitar su traslado entre áreas?			
13.2	¿La ubicación de los equipos facilita la limpieza y mantenimiento?			
13.3	¿Los equipos están instalados de tal manera que se minimiza el riesgo de error o de contaminación?			

13.4	¿Se etiqueta la tubería fija para indicar su contenido y la dirección del flujo?			
13.5	¿Están marcadas las tuberías y otros artefactos de acuerdo al servicio?			
13.6	¿Cuando se trata de gases y líquidos, se emplean conexiones o adaptadores que no son intercambiables entre sí?			
13.7	¿Se encuentran disponibles y se calibran de forma programada balanzas y otros equipos de medición para las operaciones de producción y de control de calidad?			
13.8	¿Se tiene establecida una frecuencia para la limpieza a fondo de los equipos de producción?			
13.9	¿Son adecuados los equipos e instrumentos del laboratorio de control de calidad para los procedimientos de análisis previstos?			
13.10	¿Los equipos de lavado, limpieza y secado no constituyen una fuente de contaminación? Así como ¿las aguas de enjuague usado en los equipos y partes que entran en contacto directo con el producto tiene un grado farmacéutico como mínimo igual al tipo de agua usada en la formulación del producto?			
13.11	¿Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no son reactivos, ni aditivos, ni absorbentes?			
13.12	¿Los equipos defectuosos son retirados de las áreas de producción y control de calidad o identificados como tal?			
13.13	¿Se minimizan los riesgos de contaminación cuando se utilizan equipos abiertos o se abren los equipos cerrados?			
13.14	¿Existen procedimientos de limpieza validados para los equipos utilizados en la producción de productos diferentes?			
13.15	¿Existen planos, dibujos, o diagramas actualizados de los equipos críticos y de los sistemas de apoyo crítico?			
13.16	¿se cuentan con protocolos y reportes de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de los equipos de control de calidad?			
14	**MATERIALES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
14.1	¿Se garantiza que ningún material usado en operaciones tales como limpieza, lubricación de equipos, control de plagas, entra en contacto directo con el producto?			
14.2	¿Existe un procedimiento que garantice que los materiales y productos terminados son puestos en cuarentena inmediatamente después de la recepción o procesamiento hasta que sean liberados para su uso o distribución?			
14.3	¿Los materiales y productos son almacenados en las condiciones apropiadas establecidas por el fabricante?			
14.4	¿Los materiales y productos son almacenados en un orden tal que se realiza la segregación de los lotes y la rotación de las existencias?			
14.5	¿Se cumple la regla adoptada para la rotación de inventarios?			
14.6	¿El agua utilizada en la fabricación de medicamentos es la adecuada para el uso previsto?			

14.7	¿Se involucra al personal pertinente (que tiene un profundo conocimiento en el producto y en los proveedores) en la compra de materiales de partida?			
14.8	¿Los materiales de partida se adquieren sólo de fabricantes aprobados por el área de Calidad?			
14.9	¿Los aspectos críticos de la producción y el control de los materiales partida, incluidos los requisitos de manipulación, etiquetado y envasado, quejas, los procedimientos de rechazo, son acordados entre el fabricante y el proveedor en el contrato?			
14.10	¿Los contenedores son revisados para comprobar que el envase y el sello no han sido alterados?			
14.11	¿Existe un procedimiento de recepción de los materiales para verificar que el envío corresponde al pedido?			
14.12	¿Los recipientes son limpiados y etiquetados, con la información prescrita, cuando es necesario?			
14.13	¿Se mantiene la información original en los contenedores, cuando se adicionan etiquetas?			
14.14	¿Se registra y se notifica al departamento de control de calidad algún daño en los contenedores o cualquier otra situación que pude afectar la calidad de los materiales?			
14.15	cuando la entrega de material se compone de diferentes lotes ¿Se considera cada lote como independiente para el muestreo, las pruebas y liberación?			
14.16	¿Se encuentran debidamente etiquetados los materiales de partida en el área de almacenamiento?			
14.17	¿Las etiquetas tienen como mínimo la siguiente información:			
14.17.1	a) ¿El nombre con que se designa el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia?			
14.17.2	b) ¿El número del lote asignado por el proveedor y, a la recepción, el número de control o de lote dado por el fabricante?			
14.17.3	c) ¿El estado de calidad de los contenidos (cuarentena, en prueba, liberado, rechazado, devuelto, o retirado)?			
14.17.4	(d) ¿cuando corresponda, la fecha de caducidad y/o la fecha después de la cual se hace necesaria un re-análisis?			
14.18	¿Se realiza prueba de identidad a cada recipiente del material de partida (ingredientes activos y excipientes)?			
14.19	¿Los recipientes de material a granel que ha sido muestreado, se encuentra identificado?			
14.20	¿Se garantiza el uso exclusivo del material de partida autorizado por el departamento de control de calidad y que se encuentra dentro del tiempo de vida útil?			
14.21	¿Existe procedimiento para asegurar que los materiales de partida son dispensados (pesados, medidos, colocados en envases limpios y etiquetados) solamente por las personas designadas?			
14.22	¿El proceso de dispensación de principios activos involucra el ajuste de cantidades a fraccionar acorde a la potencia reportada por Control de Calidad?			

14.23	¿Se controla y registra independiente el peso y/o volumen de cada material dispensado?			
14.24	¿Se mantienen juntos y visiblemente etiquetados los materiales dispensados para cada lote del producto terminado?			
MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE				
14.25	¿Se compra, maneja y controlan los materiales de envase primario y etiquetas como material de partida? ¿se realizan pruebas físicas y microbiológicas al material de envase?			
14.26	¿Los materiales de envasado impresos son almacenados en condiciones de seguridad?			
14.27	¿Las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos se almacenan y transportan en contenedores cerrados independientes?			
14.28	¿Se identifica cada entrega o partida de material de embalaje impreso o primario?			
14.29	¿El material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto es destruido?			
14.30	¿Se registra el destino que se le asigna?			
14.31	¿Todos los productos y materiales de empaque a ser usados son revisados en su dispensación para identidad, cantidad y conformidad con las instrucciones de empaque?			
PRODUCTOS INTERMEDIOS A GRANEL				
14.32	¿Los productos intermedios y productos a granel se mantienen en las condiciones apropiadas?			
14.33	¿Están definidas las condiciones para el mantenimiento de los productos intermedios y productos a granel?			
14.34	¿Si se reciben productos intermedios y a granel son manejados como materiales de partida?			
PRODUCTOS TERMINADOS				
14.35	¿Los productos terminados permanecen en cuarentena hasta la liberación definitiva?			
14.36	¿Una vez liberados los productos terminados son almacenados como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante?			
14.37	¿Existe un procedimiento para la evaluación y autorización de comercialización (liberación de producto) de los productos terminados?			
MATERIALES RECHAZADOS, RECUPERADOS, REPROCESADOS Y REELABORADOS				
14.38	¿Están identificados y almacenados en áreas separadas y restringidas los materiales y productos rechazados?			
14.39	¿Son devueltos a los proveedores, o reprocesados, o eliminados?			
14.40	¿Las decisiones sobre los materiales y productos rechazados son aprobadas por el personal autorizado y debidamente registradas?			
14.41	¿Existe un procedimiento para el manejo de materiales reprocesados, recuperados y retrabajados?			
14.42	¿El reproceso es permitido sólo si la calidad del producto final no se ve afectada y se cumplen todas las especificaciones?			

14.43	¿Se mantiene registro de la reelaboración o recuperación?			
14.44	¿Se registra el reprocesado y se asigna un nuevo número al lote reprocesado?			
14.45	¿Existe un procedimiento para introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas en otro lote del mismo producto en una etapa determinada?			
14.46	¿Existe un procedimiento que evalúe los riesgos involucrados para llevar a cabo la recuperación de un producto?			
14.47	¿Esta recuperación se registra?			
14.48	¿Se llevan a cabo pruebas adicionales por parte de control de calidad para un producto que ha sido reprocesado, reelaborado o en el cual se ha incorporado un producto recuperado?			
PRODUCTOS RETIRADOS				
14.49	¿Los productos retirados son identificados y almacenados por separado en un área segura?			
PRODUCTOS DEVUELTOS				
14.50	¿Existe procedimiento para el manejo de los productos devueltos donde se especifica las responsabilidades de control de calidad?			
14.51	¿Los productos devueltos se destruyen a menos que exista certeza de que su calidad es satisfactoria?			
14.52	¿Se tienen en cuenta la naturaleza del productos, sus condiciones de almacenamiento y su histórico en la evaluación de calidad?			
REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVOS				
14.53	¿Se registra la recepción y preparación de reactivos y medios de cultivo?			
14.54	¿Existen procedimientos escritos para la preparación de los reactivos?			
14.55	¿Éstos se encuentran debidamente etiquetados?			
14.56	La etiqueta indica: ¿La concentración, el factor de estandarización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectúarse la re estandarización, y las condiciones de almacenamiento?			
14.57	¿La etiqueta está firmada y fechada por la persona que prepara el reactivo?			
14.58	¿Existe procedimiento escrito para verificar si los medios de cultivo son apropiados cada vez que se preparan y utilizan? ¿Se aplican controles positivos y negativos? ¿Existen registros?			
ESTANDARES DE REFERENCIAS				
14.59	¿Se tiene establecido el uso de estándares oficiales de referencia, cuando existen?			
14.60	¿Los patrones de referencia oficiales se utilizan sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente?			
14.61	¿Los patrones de referencia preparados por el productor son probados, liberados y almacenados en la misma forma que los patrones oficiales?			

14.62	¿Se mantienen bajo la responsabilidad de una persona designada en un área segura?			
14.63	¿Se tienen establecidos patrones secundarios o de trabajo?			
14.64	¿Se asegura su normalización mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares?			
14.65	¿Están etiquetados los patrones de referencia con al menos la siguiente información:			
14.65.1	(a) ¿Nombre de la materia?			
14.65.2	(b) ¿Número de lote y número de control?			
14.65.3	(c) ¿Fecha de preparación?			
14.65.4	(d) ¿Vida útil?			
14.65.5	(e) Potencia?			
14.65.6	(f) ¿Las condiciones de almacenamiento?			
14.66	¿Están los estándares de referencia preparados en el laboratorio, estandarizados contra estándares de referencia oficial cuando éstos estén disponibles?			
14.67	¿La estandarización se realiza inicialmente y a intervalos regulares posteriormente?			
14.68	¿Se garantiza la calidad de los patrones de referencia durante su almacenamiento y empleo?			
MATERIALES DE DESECHO				
14.69	¿Se tienen establecidas las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados?			
14.70	¿Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables son almacenados en contenedores, separados, y cerrados de conformidad a la legislación nacional?			
14.71	¿No se permite la acumulación de materiales desechados?			
14.72	¿Son recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y son eliminados en forma segura y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes?			
MISCELANEOS				
14.73	¿Se garantiza que rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación y materiales sanitizantes no contaminan equipos, materiales de partida, materiales de envasado, materiales en proceso o productos terminados?			
15	**DOCUMENTACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
15.1	¿La documentación del sistema de garantía de calidad relaciona todos los aspectos de las BPM?			
15.2	¿Define las especificaciones de los materiales y métodos de fabricación e inspección?			
15.3	¿Asegura que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo?			
15.4	¿Asegura que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos?			

15.5	¿Proporciona a la auditoría los medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto?			
15.6	¿Asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico?			
15.7	¿La estructuración y la utilización de los documentos dependen del fabricante?			
15.8	¿Los documentos son estructurados, preparados, revisados y distribuidos cuidadosamente?			
15.9	¿Cumplen con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización?			
15.10	¿Los documentos son aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas?			
15.11	¿Ningún documento es modificado sin la autorización y aprobación?			
15.12	¿El contenido de los documentos está libre de expresiones ambiguas? Se expresa claramente el título, la naturaleza y el propósito?			
15.13	¿Se redactan en forma ordenada y son fáciles de verificar?			
15.14	¿Las copias de los mismos son claras y legibles?			
15.15	¿Se garantiza que los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no contienen errores originados en el proceso de reproducción?			
15.16	¿Los documentos son revisados y se mantienen actualizados?			
15.17	¿Se tiene establecido un sistema que impida el uso accidental de documentos que ya han sido modificados?			
15.18	¿Los documentos obsoletos son retenidos durante un período específico de tiempo?			
15.19	¿Los formatos y los registros de los datos son claros, legibles e indelebles?			
15.20	¿Los formatos de registros de datos tiene suficiente espacio para registrar la entrada de datos?			
15.21	¿Las modificación que se realizan a los documentos son firmadas y fechadas?			
15.22	¿Las alteraciones o cambio de datos modificados en los formatos registros permiten la lectura de la información original anterior?			
15.23	¿Dónde sea apropiado, el motivo de la alteración es registrada?			
15.24	¿Los registros de los formatos se completan, diligencian o registran cuando se completan las acciones?			
15.25	¿Todas las actividades importantes en materia de fabricación de medicamentos son trazables?			
15.26	¿Los registros son conservados durante al menos un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado?			
15.27	¿Los datos y registros incluyendo datos de almacenamiento son llevados de manera electrónica, manual o por medios confiables fotográfico o de otros medios?			

15.28	¿Las formulas maestras se encuentran normalizadas y disponen de los procedimientos para uso y se encuentran disponibles?			
15.29	¿La exactitud de los registros de las formulas maestras son revisadas?			
15.30	¿Si la documentación se maneja por medios electrónicos como métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas tienen poder para introducir o modificar datos en el ordenador?			
15.31	¿Si la documentación se maneja por medios electrónicos como métodos de procesamiento de datos, el acceso es restringido por contraseñas o cualquier otro medio y la entrada de los datos críticos se comprueba de forma independiente?			
15.32	¿Los sistemas informáticos se encuentran validados? ¿Además, se tiene un procedimiento que indique las medidas a tomar en caso de una falla del sistema?			
15.33	¿Los registros de los lotes almacenados electrónicamente son protegidos con el manejo de copias de seguridad en cinta magnética, microfilm, papel impresos u otros medios? Es particularmente importante que, durante el periodo de retención, esten fácilmente disponibles los datos			
15.34	¿Registros y datos de los lotes almacenados electrónicamente están fácilmente disponibles durante el periodo de retención?			
ETIQUETAS				
15.35	¿Las etiquetas aplicadas a los contenedores, los equipos o áreas, son claras, sin ambigüedades y en formato acordado de la compañía?			
15.36	¿Todos los medicamentos terminados están identificados mediante el etiquetado, como lo exige la legislación nacional?			
15.37	La etiqueta de los medicamentos aprobada tiene como mínimo la siguiente información:			
15.37.1	(a) el nombre del medicamento;			
15.37.2	(b) una lista de los ingredientes activos (en su caso, con las DCI), que muestra la cantidad de cada paquete y una declaración del contenido neto (por ejemplo, número de unidades de dosificación, peso, volumen);			
15.37.3	(c) el número de lote asignado por el fabricante;			
15.37.4	(d) la fecha de caducidad;			
15.37.5	(e) condiciones especiales de conservación o precauciones de manejo que puedan ser necesarios;			
15.37.6	(f) instrucciones de uso y advertencias y las precauciones que sean necesarias;			
15.37.7	(g) el nombre y la dirección del fabricante o de la empresa o de la persona responsable de la comercialización del producto en el mercado.			

15.38	¿Los estándares de referencia, la etiqueta y / o el documento de acompañamiento indican la potencia o concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez, las condiciones de almacenamiento y el número de control, según corresponda?			
ESPECIFICACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE ANALISIS				
15.39	¿Los procedimientos de análisis descritos en los documentos son validados en el contexto de las instalaciones y equipos disponibles antes de su adopción para las pruebas de rutina?			
15.40	¿Las especificaciones se encuentran debidamente autorizados y fechadas?			
15.41	¿Las pruebas sobre la identidad, contenido, pureza y calidad de las materias primas, materiales, productos intermedios y a granel así como para los envases y de los productos terminados se encuentran debidamente autorizados y fechadas?			
15.42	¿Las especificaciones para agua, disolventes y reactivos se encuentran, autorizadas, fechadas y disponibles?			
15.43	¿Cada especificación es aprobada, firmada y fechada, y mantenida por el áreas de control de calidad, la unidad de garantía de calidad o centro de documentación?			
15.44	¿Se realizan revisiones periódicas de las especificaciones cuantas veces sean necesarias para cumplir con las nuevas ediciones de la farmacopea oficial?			
15.45	¿Las farmacopeas, las normas de referencia, espectros de referencia y otros materiales de referencia están disponibles en el laboratorio de control de calidad?			
ESPECIFICACIONES PARA METERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE				
15.46	¿Las especificaciones para el inicio de las materias primas, materiales, productos intermedios y a granel así como para los envases y de los productos terminados proporcionan una descripción de los materiales, incluyendo?:			
15.47	(a) el nombre designado (en su caso, la Denominación Común Internacional) y código interno de referencia;			
15.48	(b) la referencia, en su caso, a una monografía de la farmacopea oficial;			
15.49	(c) los requisitos cualitativos y cuantitativos con límites de aceptación. En función de la práctica de otros datos de la empresa se puede agregar a la especificación, datos tales como: el proveedor y el productor original de los materiales, un ejemplar de los materiales impresos, instrucciones para la toma de muestras y las pruebas, o una referencia a los procedimientos, las condiciones y precauciones de almacenamiento, el periodo máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis.			
15.50	¿El material de envasado se ajusta a las especificaciones, y es compatible con el material y / o con el producto del medicamento que contiene?			

15.51	¿El material de envasado es analizado y cumple con las especificaciones y de los defectos, así como de la exactitud de las marcas de identidad?			
15.52	¿Los documentos que describen los procedimientos de análisis indican la frecuencia requerida para el re análisis de cada materia prima, tal como se determina por su estabilidad?			
ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS INTERMEDIO Y A GRANEL				
15.53	¿Las especificaciones para productos intermedios y a granel están disponibles?			
15.54	¿Las especificaciones para productos intermedios y a granel son similares a las especificaciones de los materiales de partida o de los productos terminados, según corresponda?			
ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTO TERMINADO				
15.55	¿Las especificaciones para los productos terminado incluyen la siguiente información? :			
15.55.1	(a) el nombre designado del producto y el código de referencia, en su caso;			
15.55.2	(b) el nombre/s designado del ingrediente activo/s (si procede, con el de la denominación común internacional.			
15.55.3	(c) la fórmula o una referencia a la fórmula;			
15.55.4	(d) una descripción de la forma farmacéutica y detalles del contenido del empaque;			
15.55.5	(e) las instrucciones para el muestreo y análisis, o una referencia a los procedimientos;			
15.55.6	(g) las condiciones de almacenamiento y precauciones, en su caso;			
15.55.7	(h) la vida útil.			
FORMULAS MAESTRAS				
15.56	¿Existe para cada producto y tamaño de lote a fabricar, una fórmula maestra autorizada formalmente?			
15.57	¿La fórmula maestra incluye la siguiente información?:			
15.57.1	(a) el nombre del producto, con un código de referencia del producto en relación con su especificación;			
15.57.2	(b) una descripción de la forma de dosificación, la concentración del producto y el tamaño del lote;			
15.57.3	(c) una lista de todas las materias primas a utilizar (en su caso, con las DCI), con la cantidad de cada uno, el uso designado y una referencia que es única para ese material (hay que mencionar cualquier sustancia que puede desaparecer en el curso del proceso);			
15.57.4	(d) una declaración sobre el rendimiento final esperado con los límites aceptables, y de los rendimientos intermedios pertinentes, en su caso;			
15.57.5	(e) una declaración del lugar de procesamiento y los equipos principales que se utilizará;			

15.57.6	(f) los métodos, o referencia a los métodos, que se utilizarán para la preparación y operación de los equipos críticos, por ejemplo, limpieza (sobre todo después de un cambio en el producto), el montaje, la calibración, la esterilización, el uso;			
15.57.7	(g) las instrucciones detalladas paso a paso del procesamiento (por ejemplo, chequeos de materiales, tratamientos previos, secuencia de adición de materiales, tiempos de mezclado, temperaturas);			
15.57.8	(h) las instrucciones para cualquier control en proceso con sus límites;			
15.57.9	(i) los requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el etiquetado, y condiciones especiales de conservación;			
15.57.10	(j) las precauciones especiales que se deben mantener.			
INSTRUCCIÓN DE ACONDICIONAMIENTO				
15.58	¿Existen instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño y tipo del envase?			
15.59	¿Las instrucciones de envasado hacen referencia a?:			
15.59.1	(a) el nombre del producto;			
15.59.2	(b) una descripción de la forma farmacéutica, la concentración y donde aplica y el método de aplicación;			
15.59.3	(c) el tamaño del envase expresado en términos de la cantidad, el peso o el volumen del producto en su envase final;			
15.59.4	(d) una lista completa de todos los materiales de envase y empaque necesarios para un tamaño de lote estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia en relación con las especificaciones de cada material de envasado;			
15.59.5	(e) donde sea apropiado, un ejemplo o reproducción de los materiales correspondientes impresos de embalaje y las muestras, donde indique el número de lote y fecha de caducidad del producto			
15.59.6	(f) precauciones especiales que deban seguirse, incluyendo un examen cuidadoso de la zona de envasado y equipos a fin de determinar el despeje de línea antes y después de las operaciones de envase y empaque;			
15.59.7	(g) una descripción de la operación de envase y empaque, incluyendo cualquier operación secundaria significativa, y equipos que se utilizarán;			
15.59.8	(h) detalles de los controles durante el proceso, con instrucciones para el muestreo y límites de aceptación.			
15.59.9	(i) Inactivación de las paredes externas de los recipientes a la salida del área de envase, en caso productos altamente sensibilizantes y/o tóxicos.			
REGISTROS DEL PROCESAMIENTO (BATCH RECORD)				
15.60	¿Los registros de fabricación de lote se mantienen para cada lote fabricado?			

15.61	¿Los registros de fabricación por lotes se basan en las partes correspondientes de las especificaciones actualmente aprobadas en el expediente?			
15.62	¿El método de preparación de los registros de fabricación está diseñada para evitar la Transcripción de los documentos aprobados?			
15.63	¿Cuando el método de preparación de los registros de fabricación es de sistemas informáticos el mismo está validado?			
15.64	¿Antes de iniciar cualquier etapa de fabricación, se hace un chequeo y registro de que el equipo y la estación de trabajo están libres de productos anteriores, documentos o materiales que no sean necesarios para la fabricación prevista, y que el equipo esté limpio y adecuado para su uso?			
15.65	¿Durante la fabricación, la información siguiente se registra en el momento en que se toma cada acción, y una vez finalizado el registro es fechada y firmada por la persona responsable de las operaciones de fabricación?:			
15.65.1	(a) el nombre del producto;			
15.65.2	(b) el número del lote que se fabrica;			
15.65.3	(c) las fechas y horas de inicio, de etapas intermedias importantes y de finalización de la producción;			
15.65.4	(d) el nombre de la persona responsable de cada etapa de la producción;			
15.65.5	(e) las iniciales del operador (s) de las diferentes etapas significativas de la producción y, en su caso, de la persona (s) que verifica cada una de estas operaciones (por ejemplo, un peso);			
15.65.6	(f) el número de lote y / o número de control analítico y la cantidad de cada materia prima realmente pesada (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado en el original);			
15.65.7	(g) cualquier operación de tratamiento pertinente o evento y el equipo principal que se utiliza;			
15.65.8	(h) los controles durante los procesos realizados, las iniciales de la persona (s) que lleva a cabo, y los resultados obtenidos;			
15.65.9	(i) la cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas de fabricación (rendimiento), junto con las observaciones o explicaciones de las desviaciones significativas del rendimiento esperado;			
15.65.10	¿Se registra durante la fabricación la información de los problemas especiales con detalles y con la autorización firmada para cualquier desviación de la fórmula maestra?			
REGISTROS DEL RECORD DE ACONDICIONAMIENTO				
15.66	¿Los registro de los lotes (Batch Record) de acondicionamiento se mantienen para cada lote o parte de lote procesado?			

15.67	¿Los registro de los lotes (Batch Record) de acondicionamiento se basan en las partes de las instrucciones de embalaje aprobados?			
15.68	¿El método de preparación de los registros para el acondicionamiento está diseñada para evitar errores?			
15.69	¿El método de preparación de los registros para el acondicionamiento está diseñada para evitar la Transcripción de los documentos aprobados?			
15.70	¿Cuando el método de preparación de los registros de acondicionamiento es de sistemas informáticos, el mismo está validado?			
15.71	¿Antes de iniciar cualquier etapa para el acondicionamiento, se hace un chequeo y registro de que el equipo y la estación de trabajo están libres de productos anteriores, documentos o materiales que no sean necesarios para la fabricación prevista, y que el equipo esté limpio y adecuado para su uso?			
15.72	¿Durante el acondicionamiento, la información siguiente se registra en el momento en que se toma cada acción, y una vez finalizado el registro es fechada y firmada (o contraseña electrónica) por la persona responsable de las operaciones?			
15.72.1	(a) el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a ser acondicionado, así como el número de lote y la cantidad prevista de producto final que se obtiene, la cantidad efectivamente obtenido y la reconciliación;			
15.72.2	(b) la fecha (s) y hora (s) de las operaciones de acondicionamiento;			
15.72.3	(c) el nombre de la persona responsable de la realización de la operación de acondicionamiento;			
15.72.4	(d) las iniciales de los operadores de los diferentes pasos significativos;			
15.72.5	(e) los controles efectúados para la identidad y conformidad con las instrucciones de embalaje, incluidos los resultados de los controles durante el proceso;			
15.72.6	(f) los detalles de las operaciones de acondicionamiento efectúadas, incluyendo las referencias de los equipos y las líneas de acondicionamiento utilizados, y, cuando sea necesario, las instrucciones para mantener el producto sin acondicionar o un registro del producto devuelto que no ha sido acondicionado para el área de almacenamiento;			
15.72.7	(g) Cuando sea posible, las muestras de los materiales de acondicionamiento impresos utilizados, incluyendo muestras que llevan la aprobación para la impresión y el control regular (en su caso) del número de lote, fecha de caducidad, y cualquier otro dato sobreimpreso;			
15.72.8	(h) notas sobre cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de acondicionada, con autorización escrita por una persona apropiada;			

15.72.9	(i) la cantidad y el número de referencia o identificación de todos los materiales de envasado impresos y productos a granel expedidos, utilizados, destruidos o devueltos al inventario y las cantidades de productos obtenidos que permita una adecuada conciliación.			
LOS PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDAR (SOP) Y LOS REGISTROS				
15.73	¿Disponen de los procedimientos operativos estándar, conclusiones y registros para?:			
15.73.1	(a) el montaje de equipos y validación;			
15.73.2	(b) Los equipos de análisis y calibración			
15.73.3	(c) el mantenimiento, la limpieza y la desinfección;			
15.73.4	(d) cuestiones de personal, incluyendo la calificación, la formación, la ropa y la higiene;			
15.73.5	(e) monitoreo del medio ambiente;			
15.73.6	(f) el control de plagas;			
15.73.7	(g) las reclamaciones;			
15.73.8	(h) recogidas de producto del mercado			
15.73.9	(i) las devoluciones			
15.74	¿Disponen de los procedimientos operativos estándar y registros para la recepción de cada entrega de materia prima, material y material de acondicionamiento primario e impreso?			
15.75	¿Los registros de las entregas de materias primas y materiales incluyen?:			
15.75.1	(a) el nombre del material en los registros de entrega y los contenedores;			
15.75.2	(b) el nombre de "fabrica" y / o código del material si es diferente de (a);			
15.75.3	(c) la fecha de recepción;			
15.75.4	(d) el nombre del proveedor y, si es posible, el nombre del fabricante;			
15.75.5	(e) el número de lote o referencia del fabricante;			
15.75.6	(f) la cantidad total y el número de contenedores recibidos			
15.75.7	(g) el número de lote asignado después de la recepción;			
15.75.8	(h) cualquier comentario relevante (por ejemplo, estado de los contenedores).			
15.76	¿Existen procedimientos operativos estándar para el etiquetado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, materiales de embalaje y otros materiales, según corresponda?			
15.77	¿Disponen de los procedimientos operativos estándar para uso, calibración, limpieza, mantenimiento para cada instrumento, equipo y pieza de equipo?			
15.78	¿Los procedimientos operativos estándar para uso, calibración, limpieza, mantenimiento para cada instrumento, equipo y pieza de equipo se encuentran próximos al equipo?			

15.79	¿Existen procedimientos operativos estándar para el muestreo en donde se especifique la persona (s) autorizada para tomar las muestras?			
15.80	¿Las instrucciones de muestreo incluyen la siguiente información?:			
15.80.1	(a) el método de muestreo y el plan de muestreo;			
15.80.2	(b) el equipo a ser usado;			
15.80.3	(c) las precauciones que se deben mantener para evitar la contaminación del material o cualquier deterioro de su calidad;			
15.80.4	(d) la cantidad (s) de la muestra (s) que han de tomarse;			
15.80.5	(e) las instrucciones de cualquier subdivisión requerida de la muestra;			
15.80.6	(f) el tipo de recipiente (s) de muestra a ser utilizada, y si son para el muestreo aséptico o para el muestreo normal, y el etiquetado;			
15.80.7	(g) cualquier precaución específica que deban mantener, sobre todo en lo que respecta a la toma de muestras de material estéril o nocivo.			
15.81	¿Existe un procedimiento operativo estándar que describe los detalles para asignar el número del lote (sistema de numeración o codificación), con el objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o producto terminado se identifica con un número de lote específico?			
15.82	¿Los procedimientos operativos estándar para asignar el número de lote que se aplican a la etapa de fabricación y para la fase de acondicionamiento correspondiente están relacionados entre sí?			
15.83	¿El procedimiento operativo estándar para la asignación del número de lote asegura que los mismos números de lote no serán utilizados en varias ocasiones incluyendo el caso de los reprocesamientos?			
15.84	¿La asignación del número de lote se registra inmediatamente, por ejemplo, en un libro de registro?			
15.85	¿El registro de la asignación del número de lote incluye al menos, la fecha de la asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote?			
15.86	¿Existen procedimientos de ensayo de materias primas, materiales y productos terminados, escritos para las diferentes etapas de la producción?			
15.87	¿La descripción de los métodos de ensayo incluye los quipos a utilizar y las pruebas se registran?			
15.88	¿Los registros del análisis incluyen al menos los siguientes datos?:			
15.88.1	(a) el nombre del material o producto y, en su caso, la forma farmacéutica;			
15.88.2	(b) el número de lote y, en su caso, el fabricante y / o distribuidor;			
15.88.3	(c) las referencias a las especificaciones pertinentes y los procedimientos de prueba;			

15.88.4	(d) los resultados de las pruebas, incluidas las observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);			
15.88.5	(e) fecha (s) y el número de referencia (s) de la prueba;			
15.88.6	(f) las iniciales de las personas que realizaron la prueba;			
15.88.7	(g) la fecha y las iniciales de las personas que verificaron las pruebas y los cálculos, cuando proceda;			
15.88.8	(h) una declaración de la autorización o el rechazo (u otra decisión de su estado) y la fecha y firma de la persona responsable.			
15.89	¿Los procedimientos de liberación y rechazo están disponibles para materias primas, los materiales y productos terminados?			
15.90	¿Para la liberación del producto terminado para la venta está definida la persona autorizada?			
15.91	¿Se mantienen los registros de la distribución de cada lote de un producto con el fin, por ejemplo, de facilitar la retirada del lote, si es necesario?			
15.92	¿Se mantienen los registros para los equipos principales y críticos, en su caso, de cualquier validación, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparación de sus actividades, incluyendo las fechas y la identidad de las personas que llevaron a cabo estas operaciones?			
15.93	¿Disponen de los registros de uso en orden cronológico de los equipos mayores y críticos y de las áreas en las que los productos han sido procesados?			
15.94	¿Existen procedimientos escritos de asignación de la responsabilidad de la limpieza y la desinfección equipos y materiales que se utilizarán en las instalaciones y equipos a limpiar en donde se describen con suficiente detalle los horarios de limpieza y métodos?			
15.95	¿Se siguen los procedimientos de limpieza y desinfección de equipos y materiales que se utilizan en las instalaciones?			
16	**BUENAS PRÁCTICAS EN PRODUCCIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
16.1	¿Se siguen los procedimientos claramente definidos de conformidad con la fabricación y autorización de comercialización, con el objetivo de obtener productos de la calidad requerida?			
16.2	¿Toda la manipulación de materiales y productos, como la recepción y la limpieza, cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, transformación, envasado y distribución se hacen de conformidad con los procedimientos o instrucciones escritas y, se deja un registro?			
16.3	¿Las desviaciones de las instrucciones o procedimientos si se producen, se realizan de acuerdo con el procedimiento aprobado?			

16.4	¿La autorización de la desviación en el caso de las desviaciones son aprobadas por escrito por la persona designada, con la participación del departamento de control de calidad, cuando sea apropiado?			
16.5	¿El control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades son llevadas a cabo para asegurarse de que no hay discrepancias fuera de los límites aceptables?			
16.6	¿Las operaciones sobre diferentes productos no se llevan a cabo simultáneamente o consecutivamente en la misma habitación o área a menos que no exista riesgo de confusión o contaminación cruzada?			
16.7	¿Durante la fabricación, todos los materiales, contenedores de granel, los principales elementos del equipo, las áreas y las líneas de acondicionamiento que se utilizan son etiquetados o identificados con la indicación del producto o material que se procesa, su concentración (donde aplique) y el número de lote?			
16.8	¿Durante la fabricación se identifica el área con la etapa de producción y el producto anterior procesado?			
16.9	¿El acceso a las instalaciones de producción se encuentra limitado a personal autorizado?			
16.10	¿Se garantiza la no fabricación de productos no medicamentosos en las zonas, áreas o equipos destinados a la producción de medicamentos o acorde a la legislación nacional vigente?			
16.11	¿Los controles en proceso se llevan a cabo por lo general en el área de producción?			
16.12	¿En las operaciones de controles en proceso se garantiza que no exista ningún efecto negativo sobre la calidad del producto o de otro producto, por ejemplo, la contaminación cruzada? Y se toman medidas como por ejemplo, el uso de detectores de metales para las etapas de compresión?			
PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y LA CONTAMINACIÓN BACTERIANA DURANTE LA PRODUCCIÓN				
16.13	¿Cuando se utilizan materiales y productos secos en la producción, se toman las precauciones especiales para evitar la generación y difusión de polvo?			
16.14	¿Se lleva un adecuado control para el aire suministro y extracción de aire de calidad adecuada como mecanismo de control de la contaminación cruzada?			
16.15	¿Se evita la contaminación de las materias primas o de un producto por otro material o producto?			
16.16	¿Se evita la contaminación cruzada accidental de la liberación incontrolada de polvo, gases, partículas, vapores, aerosoles u organismos a partir de materiales y productos en proceso, a partir de residuos en el equipo o instrumentos, la intrusión de insectos, y de la ropa de los operadores, la piel, etc.?			
16.17	¿La contaminación cruzada se evita mediante las adopciones de algunas de las siguientes técnicas?			

16.17.1	(a) llevar a cabo la producción en áreas dedicadas y autocontenidas (pueden ser requeridos para productos tales como las penicilinas, , preparaciones bacterianas vivas y otros);			
16.17.2	(b) la realización de la producción por campaña (separación en el tiempo), seguido de la limpieza apropiada de acuerdo con un procedimiento de limpieza validado;			
16.17.3	(c) proporcionar esclusas de aire diseñados apropiadamente, diferenciales de presión, y los sistemas de suministro y de extracción de aire			
16.17.4	(d) reducir al mínimo el riesgo de contaminación causada por la recirculación o re-entrada de aire sin tratamiento adecuado o insuficientemente tratado;			
16.17.5	(e) el uso de ropa protectora cuando los productos o materiales son manejados;			
16.17.6	(f) el uso de procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida;			
16.17.7	(g) el uso de un "sistema cerrado" en la producción			
16.17.8	(h) la detección de residuos			
16.17.9	(i) el uso de etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.			
16.18	¿Se comprueba periódicamente según los procedimientos estándar, las medidas para prevenir la contaminación cruzada y/o su eficacia?			
16.19	¿Las áreas de producción donde se procesan productos susceptibles son sometidas a monitoreo ambiental periódico que garanticen la calidad del producto?			
OPERACIONES DE FABRICACION				
16.20	¿Antes de cualquier inicio de operación de fabricación, se toman las medidas para asegurar que el área de trabajo y los equipos están limpios y libres de cualquier materia prima, productos, residuos de productos, etiquetas o documentos que no sean indispensables para la operación actual?			
16.21	¿Se llevan los controles necesarios durante el proceso y los controles ambientales?, se llevan registro?			
16.22	¿Se encuentran establecidas medidas para indicar los fallos de los equipos o de los servicios (por ejemplo, agua, gas)?			
16.23	¿Los equipos defectuosos son retirados de su uso hasta que la deficiencia haya sido remediada?			
16.24	¿Después de su uso, los equipos de producción son limpiados de acuerdo a los procedimientos detallados por escrito y son almacenados limpios y secos en un área separada o de manera que evite la contaminación?			
16.25	¿Se encuentran establecidos los límites de tiempo para el almacenamiento de los equipos después de la limpieza y antes de su uso?			
16.26	¿Los límites establecidos se fijaron acuerdo a los datos obtenidos en los estudios?			

16.27	¿Los recipientes para el llenado son limpiados antes del llenado?			
16.28	¿Se tiene un procedimiento que evite y minimice cualquier tipo de contaminación, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas?			
16.29	¿Las desviaciones significativas del rendimiento esperado son registradas e investigadas?			
16.30	¿Se realizan chequeos para asegurar que las tuberías y otros equipos utilizados para el transporte de los productos de una zona a otra se conectan de una manera correcta y no son fuente de contaminación?			
16.31	¿Son desinfectados y almacenados de acuerdo con procedimientos escritos que detallen los límites de la acción de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse, para la tubería utilizada en el transporte de agua destilada o desionizada y, en su caso, otras tuberías de agua?			
16.32	¿Los equipos e instrumentos de control para mediciones, pesados y registros son mantenidos y calibrados a intervalos predefinidos y se mantiene sus registros?			
16.33	¿Los instrumentos para llevar a cabo pruebas analíticas son verificados diariamente o antes de su uso?			
16.34	¿Se indica la fecha de la calibración, mantenimiento y la próxima calibración de los equipos e instrumentos de control para mediciones?			
16.35	¿Los instrumentos disponen de etiqueta fijada en donde indique estas fechas?			
16.36	¿Las operaciones de reparación y mantenimiento no re presentan ningún peligro para la calidad de los productos?			
OPERACIONES DE ACONDICIONAMIENTO				
16.37	¿En las operaciones de acondicionamiento se presta atención a reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones o sustituciones?			
16.38	¿Para al acondicionado de los productos diferentes se garantiza que no se realiza en estrecha proximidad a menos que exista segregación física o un sistema alternativo que ofrezca igual seguridad?			
16.39	¿Antes de iniciar las operaciones de acondicionamiento, se toman las medidas para asegurar que el área de trabajo, líneas de acondicionamiento, máquinas de impresión y otros equipos están limpios y libres de cualquier producto, material o documentos utilizados anteriormente y que no se requieren para la operación actual?			
16.40	¿La limpieza de líneas de acondicionado se realiza de acuerdo con un procedimiento y existe la lista de verificación apropiada, se llevan los registros?			
16.41	¿Cada estación o línea de acondicionamiento, se encuentra señalizada con el nombre y número de lote del producto que se maneja?			

16.42	¿Si se retrasa el etiquetado, existen los procedimientos adecuados para asegurar que no se pueden producir confusiones o etiquetado incorrecto?			
16.43	¿Se registra y verifica el proceso de codificado de los datos de impresión (por ejemplo, de los números de código o fechas de vencimiento)?			
16.44	¿Si la impresión de codificado de datos es realizada de manera manual se revisa a intervalos regulares?, se llevan registros?			
16.45	¿Se toma especial cuidado cuando se utilizan etiquetas para los cortes y la sobreimpresiones que se llevan a cabo fuera de línea, y en las operaciones de embalaje manual?			
16.46	¿Cuando la verificación en línea de todas las etiquetas se realiza por medios electrónicos automatizados se realiza comprobaciones para asegurar que los lectores de código electrónico, contadores de etiquetas, o dispositivos similares están funcionando correctamente?			
16.47	¿Cuando las etiquetas se pegan de manera manual los controles en proceso se realizan con mayor frecuencia?			
16.48	¿La información Impresa y en relieve sobre los materiales de embalaje son distintos y resistente a la decoloración o el borrado?			
16.49	¿Los controles en línea se llevan de manera regular sobre el producto durante el acondicionamiento e incluyen al menos las verificaciones sobre?:			
16.49.1	(a) el aspecto general de los envases y empaques;			
16.49.2	(b) si los envases y empaques están completos;			
16.49.3	(c) si se usan los productos y materiales correcto de acondicionamiento;			
16.49.4	(d) si cualquier sobreimpresión es correcta;			
16.49.5	(e) el funcionamiento correcto de los controles de la línea.			
16.50	¿Los productos que han estado involucrados en un evento inusual durante el acondicionamiento son reintroducidos en el proceso sólo después de la inspección especial?			
16.51	¿La investigación y la aprobación es realizada por personal autorizado?			
16.52	¿Se mantiene un registro detallado de la operación de Aprobación para reintroducir en el proceso durante un evento inusual durante el acondicionamiento?			
16.53	¿Las discrepancias significativas o inusuales observadas durante la conciliación de la cantidad de producto a granel y materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas son investigadas, de manera satisfactoria contabilizada y registrada antes de la liberación?			
16.54	¿Al finalizar una operación de acondicionado, los materiales de embalaje, materiales codificados no utilizados son destruidos y la destrucción es registrada?			
16.55	¿Se sigue el procedimiento documentado de chequeo antes de regresar el material no utilizado y los materiales impreso no codificados son devueltos a las existencias?			

FORMATO 2

17	BUENAS PRÁCTICAS EN EL CONTROL DE CALIDAD			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
17.1	¿Control de calidad participa en las actividades de muestreo, especificaciones, pruebas de control de calidad, y liberación del producto para la venta?			
17.2	¿Se garantiza el desarrollo de las pruebas necesarias y pertinentes para que los materiales no sean liberados para su uso, ni los productos despachados a venta o suministro, hasta que su calidad ha sido analizada satisfactoria?			
17.3	¿El control de calidad participa en todas las decisiones relativas a la calidad del producto?			
17.4	¿La función de control de calidad es independiente de los demás departamentos y está bajo la autoridad de una persona con calificaciones y experiencia apropiadas, que tiene uno o varios laboratorios de control a su disposición?			
17.5	¿El establecimiento dispone de personal responsable de las funciones de control de calidad?			
17.6	¿Se encuentran disponibles los recursos adecuados para asegurar que todos los aspectos de control de calidad se lleven a cabo de manera eficaz y fiable?			
17.7	¿Dentro de Los requisitos básicos para el control de calidad se encuentran los siguientes aspectos?:			
17.7.1	(a) instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados y disponibles para el muestreo, la inspección y análisis de materias primas, materiales de empaque y envase, y productos intermedios, a granel y productos terminados, y en su caso para el monitoreo de las condiciones ambientales para los propósitos de Buenas Prácticas de Manufactura;			
17.7.2	(b) las muestras de materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, productos a granel y productos terminados son muestreados con métodos y personal aprobados por el departamento de control de calidad;			
17.7.3	(c) se deben realizar la calificación y validación;			
17.7.4	(d) los registros deben ser presentados (de forma manual y/o mediante el registro de instrumentos), que demuestre que los procedimientos efectivamente se han llevado en el muestreo, inspección y aprobación, y que las desviaciones han sido totalmente registrada e investigada;			
17.7.5	(e) los productos terminados deben contener las materias primas que cumplen con la composición cualitativa y cuantitativa del producto objeto de la autorización de comercialización; los materias primas deben ser de la pureza requerida, en su envase adecuado y etiquetados correctamente;			

17.7.6	(f) los registros deben ser de los resultados de la inspección y ensayos de los materiales y los intermedios, a granel y productos terminados contra las especificaciones; la evaluación del producto debe incluir una revisión y evaluación de la documentación pertinente de producción y una evaluación de las desviaciones de los procedimientos especificados;			
17.7.7	(g) ningún lote de producto se debe poner a la venta antes de la certificación por la persona (s) autorizada, se de indicar que el mismo está en conformidad con los requisitos del regustro sanitario			
17.7.8	(h) Se conservan muestras suficientes de materiales de partida y de los productos para permitir el análisis futuro del producto, si es necesario; el producto retenido se mantiene en su envase final a menos que el paquete sea excepcionalmente grande.			
17.8	¿Dentro de las funciones de control de calidad se tienen establecidas las siguientes: validar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, para:			
17.9	Evaluar, mantener y almacenar las sustancias patrones de referencia			
17.10	Garantizar el correcto etiquetado de los materiales de envases y productos			
17.11	Participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto			
17.12	Participar en el monitoreo del medio ambiente			
17.13	Participación en el manejo e investigación de los resultados fuera de especificación			
17.14	¿Se llevan los registros de las actividades de control de calidad?			
17.15	¿La evaluación de los productos terminados abarca todos los factores pertinentes, entre ellos las condiciones de producción, los resultados de controles en proceso, la documentación de la fabricación (incluido el acondicionamiento), el cumplimiento de las especificaciones para el producto terminado, y un examen del paquete final?			
17.16	¿El personal de control de calidad tiene acceso a las áreas de producción para el muestreo y la investigación, según corresponda?			
CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA, PRODUCTOS INTERMEDIOS, A GRANEL Y PRODUCTOS TERMINADOS				
17.17	¿Para todas las pruebas de control de calidad se siguen las instrucciones dadas en el procedimiento escrito correspondiente para cada material o producto?			
17.18	¿Los resultados de las pruebas son revisados por el supervisor antes de que el material o producto sea liberado o rechazado?			
17.19	¿Las muestras de retención son representativas de los lotes de materiales de los que se muestreen, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado?			

17.20	¿El muestreo se lleva a cabo con cuidado para evitar la contaminación u otros efectos adversos en la calidad?			
17.21	¿Los envases que han sido incluidos en el muestreo son marcados después del muestreo?			
17.22	¿Se tiene el cuidado durante el muestreo para evitar contaminación o la mezcla de, o por, el material que se muestrea?			
17.23	¿Todo el equipo de muestreo que entra en contacto con el material se encuentra limpio?			
17.24	¿Se toman las precauciones especiales durante el muestreo particularmente con los materiales peligrosos o potentes?			
17.25	¿El equipo de muestreo es limpiado y si resulta necesario, esterilizado antes y después de cada uso y se guarda separadamente de otros equipos de laboratorio?			
17.26	¿El contenedor de muestras lleva una etiqueta que indique lo siguiente?			
17.26.1	(a) el nombre del material de la muestra;			
17.26.2	(b) el número de lote;			
17.26.3	(c) el número del recipiente del que se haya tomado la muestra;			
17.26.4	d) el número de la muestra;			
17.26.5	(e) la firma de la persona que ha tomado la muestra;			
17.26.6	(f) la fecha del muestreo			
17.26.7	(g) condiciones de almacenamiento			
17.27	¿Los resultados Fuera de las especificaciones obtenidas durante las pruebas realizadas a los materiales, materias primas o productos son investigados de acuerdo con un procedimiento aprobado?			
17.28	¿Disponen de los registros de estas investigaciones?			
REQUISITOS DE LOS ENSAYOS MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO				
17.29	¿Antes de liberar una materia prima o material de envase y empaque para su uso, el Gerente de Control de Calidad garantiza que los materiales han sido probados para determinar su conformidad con las especificaciones de identidad, potencia, pureza y otros parámetros de calidad?			
17.30	¿Se adoptan procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada contenedor de materia prima?			
17.31	¿Cada lote de los materiales de acondicionamiento impresos es examinado después de la recepción?			
17.32	¿Se acepta los certificados de análisis de los proveedores en lugar de realizas las pruebas?			
17.33	¿La aceptación del certificado del análisis del proveedor es complementada mediante la validación periódica adecuada de los resultados de las pruebas del proveedor acorde a las secciones 8.8 y 8.9 y por medio de auditorías in situ de las capacidades del proveedor?			

17.34	¿Los certificados de los análisis entregados por parte proveedor son originales?			
17.35	¿Los certificados contienen al menos la siguiente información?			
17.35.1	(a) la identificación (nombre y dirección) del proveedor de emisión;			
17.35.2	(b) la firma del funcionario competente, y la declaración de la idoneidad del mismo;			
17.35.3	(c) el nombre del material ensayado;			
17.35.4	(d) el número de lote del material ensayado;			
17.35.5	(e) las especificaciones y los métodos utilizados;			
17.35.6	(f) los resultados de las pruebas obtenidos;			
17.35.7	(g) la fecha de la prueba			
CONTROL EN PROCESOS				
17.36	¿Los Registros de control en proceso son mantenidos y forman parte de los registros de los lotes?			
PRODUCTOS TERMINADOS				
17.37	¿Para cada lote de producto farmacéutico terminado, existe el concepto apropiado del laboratorio de control de calidad de la conformidad de cumplimiento a su especificación de producto terminado antes de su liberación?			
17.38	¿Los Productos que no cumplan con las especificaciones establecidas o cualquier otro criterio de calidad pertinentes son rechazados?			
REVISION DE REGISTROS DE LOTES O BATCH RECORD				
17.39	¿Los registros de producción y control de calidad son revisados como parte del proceso de aprobación de la liberación de los lotes?			
17.40	¿Cualquier divergencia o el “No cumple” de un lote para cumplir con sus especificaciones son completamente investigados?			
17.41	¿La investigación de la divergencia o el “No cumple” de un lote para cumplir con sus especificaciones se extiende a otros lotes del mismo producto y otros productos que se han asociado con el fracaso (no cumple) o discrepancia específica? Disponen de los registros de esta investigación, donde se incluye la conclusión y las medidas de seguimiento?			
17.42	¿Las muestras de retención de cada lote de producto terminado son mantenidas por lo menos durante un año después de la fecha de caducidad?			
17.43	¿Los productos terminados son mantenidos en sus envases finales y almacenados en las condiciones recomendadas?			
17.44	¿Las muestras de los principios activos son conservadas durante al menos un año después de la fecha de caducidad del producto acabado correspondiente? En caso de muestras voluminosas pueden ser mantenidas en recipientes de menor tamaño?			

17.45	¿Las demás materias primas (diferentes solventes, gases y agua) se conservan durante un mínimo de dos años, si su estabilidad lo permite?			
17.46	¿Las muestras de retención de materiales y productos son de la cantidad suficiente para permitir al menos dos nuevos análisis?			
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD				
17.47	¿Control de Calidad evalúa la calidad y la estabilidad de los medicamentos terminados y, cuando sea necesario, de los materiales y productos intermedios?			
17.48	¿Control de Calidad establece las fechas de caducidad y especificaciones de vida útil sobre la base de pruebas de estabilidad relacionados con las condiciones de almacenamiento?			
17.49	¿Cuentan con un programa escrito y permanente de la determinación de la estabilidad acorde a la normativa actual vigente, el mismo incluye los siguientes elementos?			
17.49.1	(a) una descripción completa del medicamento incluyendo su envase implicado en el estudio;			
17.49.2	(b) el conjunto completo de los parámetros y métodos de prueba, que describe todas las pruebas para la potencia, pureza y características físicas y pruebas documentadas de que estas pruebas son indicadores de la estabilidad;			
17.49.3	(c) disposiciones para la inclusión de un número suficiente de lotes;			
17.49.4	(d) el cronograma de pruebas para cada medicamento;			
17.49.5	(e) la existencia de condiciones especiales de conservación;			
17.49.6	(f) el suministro de muestra de retención adecuada;			
17.49.7	(g) condiciones en las cuales se realiza el estudio acorde a la normativa vigente			
17.49.8	h) un resumen de todos los datos generados, incluyendo la evaluación y las conclusiones del estudio			
17.50	¿La estabilidad es determinada antes de la comercialización y después de cualquier cambio significativo en los procesos, equipos, materias primas, materiales de envase primario y ha sido informado a las autoridades sanitarias competentes, cuando sea necesario?			
SECCIÓN II				
18	**GESTIÓN DE RIESGOS DE LA CALIDAD**			
PARTE 1 **(PARA AQUELLOS QUE APLICAN COMO HERRAMIENTA DE GESTIÓN DE RIESGOS LA METODOLOGÍA HACCP)**				
18.1	**ANÁLISIS DE RIESGO Y PUNTOS CRITICOS DE CONTROL (HACCP)**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
18.1.1	¿Existe compromiso por parte de la gerencia para la implementación del sistema HACCP?			
18.1.2	¿Se revisa y supervisa la implementación de HACCP?			
18.1.3	¿Los formatos del plan HACCP son específicos de un producto, proceso u operación?			

ENTRENAMIENTO Y EDUCACIÓN				
18.1.4	¿Se desarrolla una capacitación específica para respaldar un plan HACCP?			
18.1.5	¿Se elaboran instrucciones y procedimientos de trabajo que definan las tareas del personal operativo que se colocará en cada punto crítico de control?			
18.1.6	¿Se proporciona capacitación específica en las tareas de los empleados que monitorean cada Punto Crítico de Control (PCC)?			
18.1.7	¿Se ofrece capacitación al personal para que comprenda y aplique de manera práctica el sistema de HACCP?			
18.1.8	¿Los empleados comprenden qué es el sistema HACCP?			
18.1.9	¿Se proporciona los materiales y los equipos necesarios para controlar los PCC?			
EQUIPO HACCP				
18.1.10	¿Los miembros del equipo representan todas las disciplinas relevantes, tales como investigación y desarrollo, producción, control de calidad, garantía de calidad, microbiología, ingeniería y distribución u otras, según corresponda?			
18.1.11	¿Los miembros del equipo tienen conocimientos específicos y experiencia sobre el producto y el proceso?			
18.1.12	Los miembros del equipo son capaces de:			
	a. realizar un análisis de peligros			
	b. identificar peligros potenciales			
	c. identificar los peligros que deberían controlarse			
	d. recomendar controles y límites críticos			
	e. diseñar procedimientos para el monitoreo y la verificación			
	f. recomendar acciones correctivas apropiadas cuando ocurren desviaciones			
	g. verificar el plan HACCP			
18.1.13	¿El alcance del plan HACCP describe el segmento del proceso involucrado e identifica las clases de peligros a abordar?			
PRODUCTO Y PROCESO				
18.1.14	¿Se elabora(ó) una descripción completa del producto y el proceso (incluye información de calidad relevante)?			
18.1.15	¿Se describe el método de distribución y transporte?, especialmente cuando los productos son termolábiles			
DIAGRAMA DE FLUJO				
18.1.16	¿El diagrama de flujo es(fue) construido por el equipo HACCP?			
18.1.17	¿El diagrama de flujo cubre todas las operaciones y decisiones en un proceso?			
18.1.18	¿El equipo HACCP confirma la operación de procesamiento contra el diagrama de flujo durante todas las etapas y horas de operación?			

18.1.19	¿Las enmiendas al diagrama de flujo se realizan cuando corresponda y se documentan?			
ANÁLISIS DE PELIGROS				
18.1.20	¿El equipo HACCP enumera todos los peligros que se pueden esperar razonablemente en cada paso desde la producción, prueba y distribución hasta el punto de uso?			
18.1.21	El análisis de riesgos incluye:			
	a. la probabilidad de aparición de peligros y la gravedad de sus efectos adversos para la salud			
	b. la evaluación cualitativa y / o cuantitativa de la presencia de peligros			
	c. la supervivencia o multiplicación de microorganismos de interés			
	d. la producción o persistencia en drogas de toxinas, productos químicos o agentes físicos			
	e. las condiciones que conducen a lo anterior			
18.1.22	¿El equipo HACCP realiza una evaluación de riesgos, donde estimen la gravedad de los peligros potenciales y la probabilidad de que ocurran?			
18.1.23	¿El equipo decide qué riesgos potenciales deben abordarse en el plan HACCP, y qué medidas de control existen, si las hay, se aplican para cada peligro?			
PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL (PCC)				
18.1.24	¿Se proporciona capacitación en el uso de árboles de decisión?			
18.1.25	En caso de ser necesario, ¿se han modificado los procesos o etapas para incluir medidas de control?			
18.1.26	¿Se especifican y se verifican los límites críticos?			
18.1.27	¿Los límites críticos se encuentran basados científicamente?			
18.1.28	¿Se registra el monitoreo de un PCC en relación con sus límites críticos?			
18.1.29	En base al monitoreo de los PCC, ¿se realizan los ajustes necesarios para evitar desviaciones?			
18.1.30	¿La información obtenida durante el monitoreo de los PCC es evaluada?			
18.1.31	En referencia a la pregunta anterior, ¿se realizan las acciones correctivas pertinentes?			
18.1.32	¿La cantidad o frecuencia de monitoreo debe ser suficiente para garantizar que el PCCP esté bajo control?			
18.1.33	¿El personal que realiza el monitoreo de PCC y las medidas de control, son capacitados en los procedimientos de monitoreo?			
18.1.34	¿Todos los registros y documentos asociados con el monitoreo de PCC son firmados y fechados por la(s) persona(s) que realizan el monitoreo y por un(os) auditor(es) responsable(s) de la compañía?			
ACCIONES CORRECTIVAS				

18.1.35	¿Cuentan con acciones correctivas específicas para cada CCP en el sistema HACCP a fin de tratar las desviaciones cuando ocurran?			
18.1.36	Las acciones correctivas incluyen:			
	a. determinación y corrección de la causa del incumplimiento			
	b. determinación de la disposición del producto no conforme			
	c. registro de las acciones correctivas que se han tomado			
18.1.37	¿Las acciones correctivas específicas están incluidas en el plan HACCP?			
18.1.38	¿Los procedimientos de desviación y disposición del producto están documentados en los registros HACCP?			
VERIFICACIÓN				
18.1.39	¿Se encuentran establecidos los procedimientos para la verificación?			
18.1.40	¿La frecuencia de la verificación confirma el correcto funcionamiento del sistema HACCP?			
18.1.41	La información revisada para verificar el plan HACCP incluye:			
	a. asesoramiento de expertos y estudios científicos			
	b. observaciones, mediciones y evaluaciones en la planta			
18.1.42	¿Las verificaciones posteriores son realizadas y documentadas por un equipo de HACCP o un experto independiente?			
18.1.43	¿Se realizan evaluaciones exhaustivas periódicas del sistema HACCP por un tercero imparcial e independiente?			
18.1.44	¿La verificación exhaustiva se realiza para garantizar que el plan HACCP esté dando como resultado el control de los peligros?			
18.1.45	¿Las personas que realizan verificaciones tienen experiencia técnica apropiada para realizar esta función?			
DOCUMENTACIÓN Y MANTENIMIENTO DE REGISTROS				
18.1.46	¿Se mantiene la documentación relacionada con el sistema HACCP en orden y clasificada?			
18.1.47	¿Los registros son eficientes y precisos?			
18.1.48	¿La documentación es apropiada para la naturaleza y el tamaño de la operación?			
PARTE 2 (PARA AQUELLOS QUE APLICAN UNA HERRAMIENTA DE GESTIÓN DE RIESGOS DIFERENTE AL HACCP)				
18.2	**(Referencia Anexo 2 del Informe n.° 47 de la Serie de Informes Técnicos n.° 981)**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
18.2.1	¿Las actividades de QRM se realizan utilizando procesos sistemáticos diseñados para coordinar, facilitar y mejorar la toma de decisiones basada en la ciencia con respecto al riesgo?			
	Los pasos a seguir para iniciar y planificar un proceso de QRM, incluyen los siguientes:			

18.2.2	¿a. Definir el problema y/o la cuestión del riesgo, incluyendo supuestos pertinentes que identifiquen el potencial de riesgo?			
	¿b. Recopilar información de antecedentes y/o datos sobre el peligro potencial, el daño o el impacto en la salud humana que sean relevantes para la evaluación de riesgos?			
	¿c. Identificar un líder y los recursos necesarios?			
	¿d. Especificar un cronograma, los entregables y un nivel apropiado de toma de decisiones para el proceso de gestión de riesgos?			
	¿Los procedimientos operativos estándar internos definen los pasos, las partes interesadas, las funciones y las responsabilidades? (responsabilidades de gobernanza y gestión).			
PERSONAL INVOLUCRADO EN QRM				
18.2.3	¿El laboratorio farmacéutico garantiza que se disponga de personal con los conocimientos y la experiencia adecuados sobre el producto para asegurar la planificación y ejecución eficaces de las actividades de gestión de riesgos de calidad?			
18.2.4	Se conforma un equipo multidisciplinario, en el que el personal designado es capaz de:			
	¿a. Realizar un análisis de riesgos?			
	¿b. Identificar y analizar los riesgos potenciales?			
	¿c. Evaluar los riesgos y determinar cuáles deben controlarse y cuáles pueden aceptarse?			
	¿d. Recomendar e implementar medidas adecuadas de control de riesgos?			
	¿e. Diseñar procedimientos para la revisión, el seguimiento y la verificación de riesgos?			
	¿f. Considerar el impacto de los hallazgos de riesgo en productos y/o procesos relacionados o similares?			
	¿Las actividades de gestión de riesgos de calidad están definidas y documentadas?			
CONOCIMIENTO DEL PRODUCTO Y DEL PROCESO				
18.2.5	¿La gestión de riesgos de calidad se basa en el conocimiento del producto o los procesos en cuestión, según la etapa del ciclo de vida del producto?			
18.2.6	¿Cuenta con un diagrama de flujo que abarque todas las operaciones y controles del proceso que se está evaluando? ¿Las modificaciones que se realicen al diagrama de flujo están documentadas?			
EVALUACIÓN DE RIESGOS				
18.2.7	¿Al realizar una evaluación de riesgos, se considera la seguridad y la eficacia, además de las cuestiones de calidad?			
18.2.8	¿Durante la evaluación, se enumeran todos los riesgos que razonablemente puedan surgir al realizar la actividad en cuestión? ¿Se realiza un análisis para identificar qué riesgos es fundamental eliminar o reducir a niveles aceptables?			

18.2.9	¿Se realiza una evaluación de riesgos exhaustiva para garantizar un control de riesgos eficaz? ¿Esta evaluación analiza los materiales, las operaciones, los equipos, el almacenamiento, la distribución y el uso previsto del producto?			
18.2.10	¿Se elabora una lista de los riesgos potenciales (biológicos, químicos y físicos) que puedan introducirse, incrementarse o controlarse en cada área?			
18.2.11	En la evaluación de riesgos se abordan las siguientes preguntas básicas: ¿Qué podría salir mal?, ¿Cuál es la naturaleza de los posibles riesgos? ¿Cuál es la probabilidad de que ocurran y qué tan fácil es detectarlas? ¿Cuáles son las consecuencias (la gravedad)?			
18.2.12	¿Posteriormente, se decide cuáles de los riesgos potenciales deben abordarse mediante las actividades de QRM y qué medidas de control, si las hubiere, deben adoptarse para cada riesgo?			
18.2.13	Si se ha identificado un riesgo en una etapa donde se requiere control para garantizar la seguridad, y no existe ninguna medida de control en esa etapa ni en ninguna otra ¿el producto o proceso se modifica en esa etapa, o en una etapa anterior o posterior, para incluir dicha medida de control? (Puede ser necesario más de una medida de control para controlar un riesgo específico, y más de un riesgo puede controlarse con una medida de control determinada)			
18.2.14	¿Se emplea un árbol de decisiones para la evaluación de riesgos? (Informativo)			
18.2.15	Se consideran los riesgos potenciales relacionados con lo siguiente:			
	¿a. Materiales e ingredientes?			
	¿b. Características físicas y composición del producto?			
	¿c. Procedimientos de procesamiento?			
	¿d. Límites microbianos, cuando corresponda?			
	¿e. Instalaciones?			
	¿f. Equipo?			
	¿g. Embalaje?			
	¿h. Saneamiento e higiene?			
	¿i. Personal (error humano)?			
	¿j. Servicios públicos?			
	¿k. Cadena de suministro?			
18.2.16	¿La justificación de la categorización de la puntuación se define con el mayor detalle posible? Considerando que el sistema de puntuación y los puntos de activación para la acción de mitigación son subjetivos			
18.2.17	¿El juicio profesional se utiliza para interpretar la evidencia fáctica, pero está sujeto a justificación?			
18.2.18	¿Se conservan los registros de las evaluaciones de riesgos?			
18.2.19	¿El laboratorio farmacéutico evalúa sus sistemas de control para implementar los controles apropiados para garantizar la calidad del producto y la seguridad del paciente?			

18.2.20	¿Aplica el principio de la QRM, de diseñar los riesgos fuera del proceso o eliminarlos prospectivamente, siempre que sea práctico y factible?			
CONTROL DE RIESGOS				
18.2.21	Durante las actividades de control de riesgos, se formulan las siguientes preguntas clave: ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos? ¿Cuál es el equilibrio adecuado entre beneficios, riesgos y recursos? ¿Se introducen nuevos riesgos como resultado del control de los riesgos identificados?			
18.2.22	¿El control de riesgos incluye: a. No proceder con la actividad de riesgo b. Asumir el riesgo c. Eliminar la fuente de riesgo d. Cambiar la probabilidad del riesgo e. Modificar las consecuencias del riesgo f. Compartir el riesgo con otra parte (por ejemplo, un contratista) g. Asumir el riesgo mediante una decisión informada?			
18.2.23	¿Si se realizan evaluaciones de riesgos y se implementan medidas de control de riesgos, estas son documentadas? ¿Si la evaluación de riesgos se realiza para una actividad en curso, se somete a revisiones periódicas, cuya frecuencia es la adecuada para la naturaleza de la actividad?			
18.2.24	En función de la criticidad o el nivel de riesgo ¿se desarrollan acciones correctivas específicas para prevenir la recurrencia de casos en los que se hayan producido desviaciones de las medidas de control de riesgos establecidas, especialmente en el caso de riesgos elevados? ¿Estas acciones garantizan que el riesgo se controle lo antes posible, de conformidad con los procedimientos establecidos para la gestión de desviaciones?			
18.2.25	¿Se desarrollan acciones correctivas específicas con anticipación para cada riesgo identificado, incluyendo qué hacer cuando se produzca una desviación y quién es responsable de implementarlas? ¿Se mantiene un registro de las acciones tomadas?			
REVISIÓN DE RIESGOS				
18.2.26	¿Existen sistemas adecuados para garantizar que el resultado del proceso QRM se supervise y revise periódicamente, según corresponda, para evaluar la nueva información que pueda afectar la decisión original de QRM? (ejemplos de tales cambios incluyen modificaciones en los sistemas de control, en los equipos y procesos, en los proveedores o contratistas y en la reestructuración organizativa)			
18.2.27	¿El monitoreo consiste en la medición u observación programada de una medida específica de control de riesgos en relación con sus límites de aceptación? ¿El monitoreo se registra?			
18.2.28	¿Todos los registros y documentos relacionados con la revisión de riesgos están firmados y fechados por la(s) persona(s) que realizan la revisión y por un funcionario o funcionarios responsables de la unidad de calidad de la empresa?			
VERIFICACIÓN DE PROCESOS Y METODOLOGÍAS DE QRM				

18.2.29	¿Se verifica el proceso y las metodologías de gestión de riesgos de calidad establecidos? ¿Para determinar si el proceso QRM funciona correctamente, se utilizan métodos, procedimientos y pruebas de verificación y auditoría, incluyendo el muestreo aleatorio y el análisis? ¿La frecuencia de la verificación es suficiente para confirmar el correcto funcionamiento del proceso QRM?			
18.2.30	Las actividades de verificación incluyen:			
	¿a. Revisión del proceso QRM y sus registros?			
	¿b. Revisión de desviaciones y disposición de productos (control de gestión)?			
	¿c. Confirmación de que los riesgos identificados se mantienen bajo control?			
18.2.31	¿Se realiza una verificación inicial de las actividades de gestión de riesgos de seguridad planificadas para determinar si son científicamente y técnicamente sólidas, si se han identificado todos los riesgos y si, en caso de que las actividades de QRM se completen correctamente, los riesgos se vayan a controlar eficazmente?			
18.2.32	La información revisada para verificar el proceso QRM incluye:			
	¿a. Asesoramiento de expertos y estudios científicos?			
	¿b. Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta?			
18.2.33	¿Las verificaciones posteriores se realizan y documentan por un equipo de Gestión de Riesgos de Calidad o un experto independiente, según sea necesario? (Por ejemplo, se pueden realizar verificaciones cuando se produce una falla inexplicable del sistema, cuando ocurre un cambio significativo en el producto, el proceso o el empaque, o cuando se identifican nuevos riesgos)			
18.2.34	Siempre que sea posible ¿la verificación incluye acciones para confirmar la eficacia de todos los elementos de las actividades de QRM?			
18.2.35	En el caso de darse una verificación exhaustiva del proceso QRM por un tercero independiente ¿Dicha verificación es independiente de otros procedimientos de verificación y se realiza para garantizar que el proceso de QRM contribuya al control de los riesgos? ¿Si los resultados de la verificación exhaustiva revelan deficiencias, el proceso de QRM se modifica según sea necesario?			
18.2.36	¿Las personas encargadas de la verificación poseen los conocimientos técnicos adecuados para desempeñar esta función?			
COMUNICACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE RIESGOS				
18.2.37	¿La comunicación del proceso de Gestión de Riesgos de Calidad incluye a las partes interesadas clave?			

18.2.38	¿Los resultados del proceso de QRM y el análisis de riesgos asociado que justifique el enfoque adoptado, son documentados y avalados por la unidad de calidad y la dirección de la organización? ¿Esta información se comunica a las partes interesadas para mantenerlas informadas y asegurar su apoyo?			
18.2.39	¿Se elabora un informe para cada evaluación de riesgos, siendo el nivel de esfuerzo, formalidad y documentación necesarios proporcionales al nivel de riesgo?			
18.2.40	En cuanto a las conclusiones de una evaluación de riesgos ¿los controles de mitigación minimizan la probabilidad de riesgo para la seguridad del paciente a un nivel de seguridad aceptable?			
18.2.41	¿El laboratorio farmacéutico adopta una perspectiva integral y tiene en cuenta que los problemas críticos suelen surgir cuando se producen múltiples fallos en los sistemas simultáneamente, por lo que los planes de mitigación son lo suficientemente sólidos para cubrir este escenario? ¿Las pruebas fácticas que respaldan las declaraciones son sólidas?			
18.2.42	¿Todas las evaluaciones de riesgos realizadas por el laboratorio farmacéuticos son documentadas? ¿La documentación se enumera y registra todos los riesgos clave según la percepción de la organización y resume cómo se han mitigado?			
18.2.43	¿Existe una referencia clara a las evaluaciones de riesgos y se mantiene una lista de las evaluaciones realizadas?			
18.2.44	¿Existe un proceso de gestión para revisar la Gestión de Riesgos de Calidad?			
FORMACIÓN Y EDUCACIÓN				
18.2.45	¿El personal recibe capacitación continua en los principios y aplicaciones de la Gestión de Riesgos de Calidad para su			
18.2.46	¿Para desarrollar el programa de capacitación que respalde las actividades de Gestión de Riesgos de Riesgo, se elaboran instrucciones y procedimientos de trabajo que aclaren la estrategia y definan las tareas de todo el personal involucrado?			
18.2.47	¿Se proporciona capacitación específica según sea necesario para aumentar la concienciación? ¿El personal responsable de la gestión y revisión de riesgos recibe capacitación formal en los procedimientos pertinentes?			
18.2.48	¿Se brinda oportunidades para la capacitación conjunta del personal industrial y la autoridad reguladora con el fin de fomentar y mantener un diálogo continuo y crear un clima de entendimiento en la aplicación práctica de la gestión de riesgos de calidad?			
RESPONSABILIDADES				
18.2.49	¿Se cuenta con una matriz interfuncional de responsabilidades y rendición de cuentas asignadas y la misma es compartida con todo el personal pertinente?			
18.2.50	¿El laboratorio farmacéutico garantiza que se cumplan las normas pertinentes?			
18.2.51	¿Se dispone de conocimientos y experiencia para la planificación y ejecución eficaces de las actividades de Gestión de Riesgos de Calidad?			

18.2.52	¿El equipo que se conforme para QRM incluye expertos de las áreas pertinentes (por ejemplo, unidad de calidad, desarrollo de productos, ingeniería, asuntos regulatorios, operaciones de producción, estadística, clínica y otras, como ventas, marketing o legal, según corresponda), además de personas con conocimientos sobre el proceso de QRM?			
18.2.53	En caso que consultores externos participen en el equipo de la matriz QRM ¿Su función está justificada y claramente definida, y la responsabilidad resultante es comprendida?			
18.2.54	Si el personal subcontratado participa en la dirección o realización de evaluaciones de riesgos (por ejemplo: como persona autorizada por contrato) ¿El alcance de su participación, responsabilidad y rendición de cuentas queda documentado en un acuerdo técnico u otro documento equivalente entre la persona en cuestión y la empresa farmacéutica?			
18.2.55	¿En lo que respecta a la persona autorizada, los procedimientos internos de la empresa especifican claramente quién es el responsable de la aprobación final de los documentos de aceptación de riesgos?			
18.2.56	¿Existe un liderazgo eficaz en equipos matriciales para coordinar la Gestión de Riesgos de Calidad en las distintas funciones y departamentos de la organización, y para garantizar que las actividades de QRM estén adecuadamente definidas, planificadas, dotadas de recursos, implementadas y revisadas? ¿El líder y el equipo identifican los recursos críticos necesarios para implementar las actividades de QRM, así como especifican un cronograma, los entregables y los niveles apropiados de toma de decisiones para el proceso de QRM?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE EL DESARROLLO DEL PRODUCTO				
18.2.57	¿El primer ejercicio de QRM se realiza una vez definido el perfil de producto objetivo de calidad y finalizado el trabajo de preformulación del medicamento candidato?			
18.2.58	¿Qué herramienta(s) de gestión de riesgos aplica? (Seleccione una o más opciones)			
	a. Diagramas de causa y efecto (también conocidos como diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado)			
	b. Diagramas de flujo (por ejemplo, entrada-proceso-salida)			
	c. Árboles de decisión			
	d. Análisis de árbol de fallas			
	e. Matrices de relaciones			
18.2.59	A medida que el producto avanza a etapas posteriores de desarrollo ¿se considera un análisis más detallado de los riesgos asociados tanto al principio activo farmacéutico como al producto farmacéutico terminado? ¿Los riesgos abarcan las preocupaciones relacionadas con la estabilidad, la biodisponibilidad y la seguridad del paciente, incluyendo cualquier dificultad en estas áreas derivada del proceso de fabricación (como, por ejemplo, la conversión de la forma del IFA bajo ciertas condiciones de procesamiento)?			

18.2.60	A medida que avanza el conocimiento del producto ¿se consideran ejercicios de gestión de riesgos de calidad más detallados, centrándose en las áreas que se consideran de mayor prioridad? ¿Se investigan los riesgos potenciales derivados de cada materia prima (principio activo, excipientes, cualquier dispositivo o componente del envase) y de cada operación unitaria del producto secundario?			
18.2.61	Para el producto farmacéutico terminado ¿La evaluación de riesgos es más exhaustiva que respalda una comprensión profunda del producto y permite identificar, comprender y controlar todas las variables clave?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE LA VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN				
18.2.62	¿Las actividades de validación del proceso implican la generación y evaluación de datos a lo largo del proceso, desde el desarrollo hasta la producción a gran escala?			
18.2.63	¿Los lotes de validación o de conformidad sirven para reforzar las decisiones basadas en la ciencia o en el riesgo que se han tomado a medida que avanza el desarrollo del producto, y demuestran un buen control de todas las fuentes críticas de variabilidad identificadas?			
18.2.64	¿Cualquier variación no planificada dentro de un lote o entre lotes se evalúa empleando herramientas estadísticas adecuadas, como el análisis de tendencias, para verificar el control del proceso?			
18.2.65	¿Los principios de QRM también se aplican a las actividades de calificación? (cuando proceda)			
18.2.66	¿El laboratorio farmacéutico tiene conocimiento suficiente del proceso y del producto para garantizar que, cuando el producto se comercialice, los procesos estén optimizados y los riesgos se minimicen?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE LA FABRICACIÓN COMERCIAL				
18.2.67	¿Todas las actividades de QRM se estructuran de manera que permitan la responsabilidad de la evaluación de riesgos y las acciones en los niveles jerárquicos apropiados dentro de la organización?			
18.2.68	Se presta especial atención a la evaluación y el control de riesgos durante el ciclo de vida de un producto, lo que incluye:			
	¿a. Riesgos relacionados con la calidad del producto?			
	¿b. Impacto adverso en la salud del paciente como consecuencia de defectos en la calidad del producto?			
	¿c. Interrupción del suministro de productos a los pacientes?			
	¿d. Riesgos relacionados con las BPM y el cumplimiento normativo?			
	¿e. Riesgos en múltiples ubicaciones?			
	¿f. Riesgos de productos múltiples?			
	¿g. Nuevas instalaciones y modificaciones en las instalaciones existentes, por ejemplo, nuevas empresas, nuevos procesos de fabricación comercial, transferencias de tecnología y discontinuación de productos?			

18.2.69	Una vez completadas las actividades de evaluación y control de riesgos ¿los resultados se resumen y comunican adecuadamente? (sea que se documenten en un informe nuevo o existente, o bien incluirse como parte de otro documento aprobado por los responsables de la toma de decisiones pertinentes			
18.2.70	¿Se realiza una revisión de riesgos si se identifican nuevos riesgos o cambios en los niveles de riesgo existentes como resultado de eventos planificados o no planificados, tales como operaciones rutinarias, cambios, quejas, devoluciones de productos, discrepancias o desviaciones, monitoreo de datos, tendencias, inspecciones o auditorías, o cambios en el entorno regulatorio?			
18.2.71	La revisión de riesgos incluye la evaluación de, por ejemplo:			
	¿a. Eficacia de las actividades y acciones de control de riesgos?			
	¿b. Cambios en los niveles de riesgo observados o en los controles existentes?			
INTEGRACIÓN DE QRM CON ELEMENTOS CLAVE DEL SISTEMA DE CALIDAD				
18.2.72	¿La QRM se integra en los elementos del sistema de calidad existente y en los procesos de negocio relacionados, y se documenta adecuadamente?			
18.2.73	El uso de QRM se aplica en las siguientes operaciones:			
	¿a. Gestión de calidad integrada, que incluye: documentación, formación y educación, defectos de calidad, auditoría e inspección, gestión y control de cambios (incluye equipos, instalaciones, servicios públicos, sistemas de control y sistemas informáticos) y mejora continua y acciones correctivas y preventivas (CAPA)?			
	¿b. Instalaciones, equipos y servicios públicos, que contempla: diseño, calificación, mantenimiento y desmantelamiento de instalaciones o equipos, aspectos de higiene, limpieza de equipos y control ambiental, calibración y mantenimiento preventivo y sistemas informáticos y equipos controlados por ordenador?			
	¿c. Gestión de proveedores, materiales y servicios contractuales, que incluye: evaluación y valoración de proveedores y fabricantes por contrato, material de partida, uso de materiales, almacenamiento y condiciones logísticas y de distribución?			
	¿d. Transferencia de tecnología, que contempla: desde el desarrollo hasta la fabricación, durante la fabricación comercial entre plantas y desde la fabricación comercial hasta la discontinuación del producto?			
APLICACIÓN DE QRM EN OPERACIONES DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS				
18.2.74	La metodología QRM empleada puede respaldar las siguientes acciones para evaluar y controlar los riesgos de calidad:			
	¿a. Producción, contemplando: riesgos del proceso de fabricación, validación, controles de muestreo y prueba en proceso, planificación de la producción, gestión de desviaciones e investigaciones y gestión del cambio?			
	¿b. Estudios de control y estabilidad en laboratorio, incluyendo: resultados fuera de especificación, período de repetición de la prueba y fecha de vencimiento y transferencias de métodos?			

	¿c. Embalaje y etiquetado, contemplando: diseño de paquetes, selección del sistema de cierre del contenedor y controles de etiquetas?			
	¿d. Almacenamiento, transporte y distribución: por ejemplo, la cadena de frío?			
SECCIÓN III				
19	**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTÉRILES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
19.1	¿El test de esterilidad al producto terminado es considerado como un último ensayo de una serie de controles para asegurar la esterilidad?			
19.2	¿La prueba de esterilidad y endotoxinas esta validada por producto?			
19.3	¿Las muestras tomadas para análisis de control de calidad para la prueba de esterilidad son representativas de todo el lote y se toman de acuerdo al riesgo de contaminación?			
19.4	¿Para los productos llenados asépticamente las muestras son tomadas al principio, mitad, final y durante las interrupciones del proceso del llenado?			
19.5	¿Para los productos esterilizados terminalmente por calor húmedo y seco, las muestras tomadas incluyen el punto más frio del sistema de esterilización?			
19.6	¿Para el caso de productos con esterilización terminal, el ciclo de esterilización se encuentra validado?			
19.7	¿Para el caso de productos procesados asépticamente, el llenado aséptico validado se encuentra realizado al menos cada seis meses?			
19.8	¿Se encuentran disponibles los registros de fabricación, de los lotes para la ejecución de las validaciones de llenado aséptico que incluyan todas las formas farmacéuticas en las presentaciones a ser manufacturadas?			
19.9	¿Existen registros de los monitoreos de las condiciones ambientales, superficie y personal del área de llenado para cada lote de fabricación?			
19.10	¿Se usa una farmacopea oficial para la validación y ejecución de la prueba de esterilidad?			
19.11	¿La liberación del producto se realiza de manera tradicional o se utiliza liberación paramétrica conforme a los requerimientos de las farmacopeas oficiales y lo aceptado en el registro sanitario (autorización de comercialización) otorgado por la autoridad sanitaria?			
19.12	¿Cuando se utiliza liberación paramétrica cuenta con los registros de validación de procesos y de seguimiento del proceso de manufactura?			
19.13	¿Se realiza prueba de endotoxinas bacterianas para: agua para inyección y producto terminado?			

19.14	¿El método para el ensayo de endotoxinas bacterianas se encuentra validado para cada tipo de producto, y es acorde a las farmacopeas oficiales?			
19.15	¿Para soluciones de gran volumen además de los ensayos descritos en las monografías del producto terminado, se realiza el monitoreo de endotoxinas al agua para inyección y productos intermedios usados en la fabricación de estos productos?			
19.16	¿En caso de resultados de análisis por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias?			
19.17	¿En caso de utilizar métodos alternativos a los de las farmacopeas los mismos se encuentran validados, justificados y autorizados?			
19.18	¿En caso de utilizar métodos microbiológicos rápidos para el reemplazo de los métodos microbiológicos tradicionales, por ejemplo para el agua, medio ambiente o la carga biológica, los mismos se encuentran validados y existe una evaluación comparativa del método rápido contra el método farmacopeico?			
20	**SANITIZACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
20.1	¿Existe procedimiento escrito para sanitización de áreas limpias, y establece una limpieza profunda?			
20.2	¿Usan más de un tipo de agente sanitizante para la desinfección?			
20.3	¿Existe programa escrito para la sanitización de las áreas limpias, se establece su frecuencia y se llevan registros?			
20.4	¿Se realiza monitoreo microbiológico frecuente para identificar la cepas emergentes de microorganismos resistentes contra los cuales el procedimiento de limpieza es ineficaz?			
20.5	¿El programa de desinfección incluye un agente esporicida?			
20.6	¿Se encuentran validadas la efectividad y eficacia de los sanitizantes aplicados en los diferentes materiales?			
20.7	¿Los procedimientos de limpieza se encuentran validados al menos con tres lotes?			
20.8	¿En la validación del proceso de limpieza fue considerada la remoción de los agentes desinfectantes y las concentraciones residuales de los mismos?			
20.9	¿Qué tipo de agentes sanitizantes utilizan? NOTA: La luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.			
20.10	¿Los detergentes y desinfectantes son monitoreados microbiológicamente?			
20.11	¿Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes se guardan en recipientes previamente limpios?			

20.12	¿Para las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes, está establecido el periodo de almacenamiento?			
20.13	¿Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes utilizados en áreas grado A y B son esterilizadas antes de su uso?			
20.14	¿Para la descontaminación de los lugares de difícil acceso de las áreas limpias los agentes sanitizantes son aplicados por aspersión?			
20.15	¿Las áreas sanitizadas se encuentran dentro de los límites microbiológicos recomendados descritos en la tabla 3 Límites recomendables para la contaminación microbiológica, del Anexo 6 del informe 45 de la OMS?			
20.16	¿En las áreas donde se realiza operaciones en condiciones asépticas se realiza monitoreo de acuerdo al grado de limpieza?			
20.17	¿Cuál es el método de monitoreo microbiológico utilizado (hisopo, placas de contacto, placas de sedimentación, muestreador de aire)? ¿Las especificaciones se encuentran acorde al método utilizado?			
20.18	¿El método de muestreo asegura la no contaminación de las áreas y del producto?			
20.19	¿Los resultados del muestreo microbiológico son tenidos en cuenta para la liberación del lote fabricado?			
20.20	¿Las superficies y el personal son monitoreados después de operaciones críticas?			
20.21	¿Están definidos los límites de alerta y de acción para la contaminación microbiológica en condiciones de operación para superficies, personal y ambiente?			
20.22	¿Los límites de alerta y acción son establecidos con base en los resultados del monitoreo microbiológico y de partículas? ¿Si los resultados exceden los límites de alerta definidos en las tendencias es iniciada una investigación y se toman las acciones correctivas de acuerdo con el procedimiento establecido?			
20.23	¿Se usa una Farmacopea oficial o guía ISO como referencia para la determinación de la contaminación microbilógica o partículas para las superficies y áreas? Indicar en observaciones la farmacopea o guía			
21	**MANUFACTURA DE PREPARACIONES ESTÉRILES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
21.1	¿Se encuentran clasificadas las áreas limpias para la preparación de productos estériles?			
21.2	¿La clasificación de las áreas de acuerdo a su estado de limpieza es realizada acorde con la guía ISO 14644 para la determinación de la concentración de partículas en el ambiente, (determinación de número de locaciones a muestrear, cálculo del tamaño de la muestra y la evaluación de la clasificación a partir de los datos obtenidos)?			

21.3	¿Las operaciones de manufactura se realizan en áreas clasificadas y acorde al riesgo de contaminación (por partículas viables y no viables) y al grado de limpieza que requiere cada operación de manufactura?			
21.4	Las áreas clasificadas se ajustan a las especificaciones de límites establecidos en la tabla 1 Concentraciones máximas de partículas en el aire, del anexo 6 del informe 45 de la OMS?			
21.5	¿El conteo de partículas (viables y no viables) de las áreas limpias es llevado a cabo en condiciones de reposo y de operación?			
21.6	¿Para la manufactura de productos estériles cuentan con cuatro grados de áreas limpias?			
21.7	¿En grado A se realizan las operaciones de alto riesgo como el llenado aséptico y conexiones asépticas, normalmente tales operaciones se realizan en estaciones de trabajo de flujo de aire unidireccional? ¿La velocidad del aire en dichas estaciones es homogénea entre 0.36 y 0.54 m/s? ¿La prueba se realiza en una posición definida entre 15 y 30 cm de la superficie del filtro terminal o del sistema de distribución de aire y la velocidad en el punto de trabajo es mayor o igual 0.36 m/s basados en la guía ISO 14644 vigente?			
21.8	¿La uniformidad y la eficacia del flujo unidireccional del aire esta soportada en pruebas visuales?			
21.9	¿El área circundante al área de preparación y llenado aséptico (grado A) corresponde a grado (B)?			
21.10	¿Los procesos y etapas menos críticas del proceso de manufactura de productos estériles se llevan a cabo en áreas Grado C y D?			
21.11	¿El rango de velocidad del flujo unidireccional de aire que fue encontrado en los aisladores asépticos, es adecuado?			
21.12	¿si se dispone de aisladores asépticos se tienen los protocolos y reportes de calificación de instalación, operación y desempeño?			
21.13	¿Los parámetros de trabajo son acorde a la criticidad de las operaciones y productos que se manipulan?			
21.14	¿Los niveles de filtración de las unidades manejadoras que asisten a las áreas limpias, son adecuados?			
21.15	¿Los procesos de llenado aséptico y manejo de condiciones asépticas son llevados a cabo en zonas grado A?			
21.16	¿Las zonas grado A son obtenidas por sistemas de flujo laminar?			
21.17	¿En la clasificación de áreas limpias de los grados B, C y D se realizó la determinación del número de cambios de aire por hora?			
21.18	¿El límite de cambios por hora corresponde a no menos de 20 cambios por hora para grados B, C y D o el número de cambios de hora es el adecuado para el tamaño del área de trabajo, equipos y personal presentes en ella y está correctamente justificado?			

21.19	¿Los filtros de partículas de alta eficiencia son sometidos a pruebas de fugas durante su instalación de acuerdo con la norma ISO 14644 y son verificadas con una periodicidad de 6 a 12 meses como máximo?			
21.20	¿La prueba de fugas se realiza teniendo en cuenta tanto la superficie filtrante como el marco de los filtros?			
21.21	¿El aerosol seleccionado para la prueba de fuga de los filtros HEPA, no promueve el crecimiento microbiano y está compuesto por un número suficiente de partículas con el tamaño apropiado de acuerdo a la eficiencia del filtro?			
21.22	¿La reparación u obturación de las perforaciones de los filtros HEPA es permitido siempre que el tamaño de las reparaciones y los procedimientos sigan las recomendaciones de la norma ISO 1822?			
21.23	¿Las áreas limpias donde se encuentran instalados los equipos están clasificados de acuerdo con la norma ISO 14644?			
21.24	¿Los resultados de los estudios de clasificación son claramente diferenciados de los resultados del monitoreo ambiental rutinario de los procesos en operación?			
21.25	¿Para la clasificación de las áreas Grado A, el volumen de aire tomado corresponde como mínimo a 1 metro cubico y el mismo es tomado por cada punto de muestreo (locación)?			
21.26	¿Para la clasificación del área grado A (ISO 4.8) se toma como referencia el límite de partículas mayores o iguales a 5 micrómetros?			
21.27	¿Para la clasificación de áreas Grado B (en reposo) la clasificación de partículas en el aire es ISO 5 para ambos tamaños de partícula considerados?			
21.28	¿Para áreas Grados C y D en reposo y en operación la clasificación de partículas en el aire es ISO 7 y 8 respectivamente?			
21.29	¿El número mínimo de puntos de muestreo y el tamaño de la muestra está basado en el límite de la clase de mayor tamaño de partícula de acuerdo con la guía ISO 14644?			
21.30	¿Para los grados inferiores (C) en operación y (D) en reposo el volumen de la muestra por locación es de al menos dos litros y los tiempos de muestreo por locación son de al menos un minuto?			
21.31	¿Los contadores de partículas portátiles tienen una tubería de tramo corto para el muestreo?			
21.32	¿Para los sistemas de flujo de aire unidireccional se utilizan las muestreadores de cabeza isocinéticas?			
21.33	¿Para la clasificación de áreas en condiciones de operación se toman como referencia la norma ISO 14644 y se aplican las pruebas en ellas recomendadas para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación de área?			

21.34	¿El conteo de partículas en las condiciones de reposo se realiza después de una limpieza superficial y alrededor de 15 a 20 minutos después de terminado los procesos de operación?			
21.35	¿El conteo de partículas en las condiciones de operación para Grado A se mantiene en el área circundante a la de llenado?			
21.36	¿El contenido de partículas es monitoreado rutinariamente en las diferentes áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire durante el proceso de operación? y ¿Las locaciones monitoreadas son elegidas en un estudio formal de análisis de riesgo?			
21.37	¿Para zonas grado A el monitoreo de partículas se realiza durante toda la duración de los procesos críticos de fabricación incluyendo el montaje de los equipos salvo en aquellos casos donde el contador pudiera dañarse por contaminantes provenientes del proceso o presentar riesgo, por ejemplo, el caso de procesos de microorganismos vivos o materiales radiológicos? ¿En tales casos el monitoreo se realiza durante las operaciones de puesta a punto de equipos antes de la exposición del contador de partículas al riesgo de contaminación?			
21.38	¿Durante la simulación de procesos se realiza monitoreo de partículas viables y no viables?			
21.39	¿En las áreas grado A el monitoreo de partículas es realizado en una frecuencia y tamaño de muestra tales que todas las intervenciones, eventos transitorios y cualquier falla del sistema pueda ser registrado? ¿Cuentan con alarmas que se activen en caso de exceder los límites de alerta?			
21.40	¿Están definidos los criterios para aceptar resultados de tamaño de partícula mayores a 5 micras en el punto de llenado cuando el proceso está en curso?			
21.41	¿Se le da igual tratamiento a las áreas grado B en cuanto al monitoreo de tamaño de partículas? ¿Si la frecuencia es disminuida, se determina por la efectividad de segregación entre áreas adyacentes grado A y B?			
21.42	¿Para las áreas grado B el monitoreo de partículas viables y no viables es realizado con una frecuencia y un tamaño de muestra, de tal manera que se detecten los cambios en el sistema y el deterioro del mismo y se tomen las medidas necesarias en caso que se excedan los límites de alerta?			
21.43	¿El sistema de conteo de partículas está conformado por contadores independientes o por sistemas combinados?			
21.44	¿El tamaño de muestra usado para el propósito de monitoreo es funcional y depende de la velocidad del flujo de muestreo usado por sistema?			
21.45	¿El monitoreo de contenido de partículas para las áreas grado C y grado D en operación es llevado a cabo basado en la administración del riesgo?			

21.46	¿Los límites de alerta y acción están definidos con base en la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo? ¿Se sigue frecuencia recomendada de limpieza? ¿La temperatura y humedad no interfiere en los parámetros de limpieza?			
21.47	¿Son considerados otros monitoreos microbiológicos después de la validación de los sistemas o después de la limpieza y desinfección?			
21.48	¿Están establecidos los límites de alerta y de acción para el conteo de partículas viables y no viables durante la operación? y ¿Se evalúa la tendencia del monitoreo de de ambientes e instalaciones?			
21.49	¿Están establecidos los límites de alerta y de acción para el conteo de partículas viables y no viables durante la operación? y ¿Se evalúa la tendencia del monitoreo de ambientes e instalaciones?			
21.50	¿Si los resultados del monitoreo exceden los límites definidos se inicia una investigación y se toman las acciones correctivas, lo anterior acorde al procedimiento establecido?			
21.51	¿En caso de resultados por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias de acuerdo a procedimiento establecido?			
21.52	¿Las condiciones en “estado de reposo” son alcanzadas en ausencia del personal operativo luego de un breve periodo de “limpieza” o “tiempo de recuperación” por ejemplo de alrededor de 15 a 30 minutos, dicho “tiempo de recuperación” se determinada acorde a lo establecido en la guía ISO 14644?			
22	**PRODUCTOS DE ESTERILIZACIÓN TERMINAL**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
22.1	¿Los componentes de la mayoría de estos productos son alistados por lo menos en área grado D?			
22.2	¿Si los componentes (son susceptibles de un alto riesgo de contaminación microbiológica) la preparación o alistamiento es realizada por lo menos en área grado C?			
22.3	¿El llenado de productos para esterilización terminal se realiza al menos en áreas grado (C)?			
22.4	¿El llenado de productos para esterilización terminal que se realiza en las condiciones de baja velocidad de operación, recipientes de boca ancha, productos de administración parenteral o si es expuesto por algunos segundos antes del sellado se realiza en áreas grado (A) y con ambiente circulante al menos grado C?			
22.5	¿La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones se realiza en áreas con ambiente grado C antes de la esterilización terminal?			
23	**PREPARACIONES ASÉPTICAS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
23.1	¿Los materiales después del lavado son manejados en ambientes al menos grado (D)?			

23.2	¿La manipulación de materiales y componentes estériles de partida es realizada en grado A y ambiente circulante grado B o en su defecto son sometidos a esterilización o filtración esterilizante?			
23.3	¿La preparación de las soluciones para ser esterilizadas por filtración son realizadas al menos en ambiente grado (C)?			
23.4	¿Si las soluciones no son sometidas a filtración esterilizante, la preparación de los materiales y productos es realizada en ambiente grado (A) con circundante ambiente grado (B)?			
23.5	¿La manipulación y llenado de productos preparados asépticamente, así como la manipulación de equipos estériles expuestos es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B)?			
23.6	¿El transporte de envases parcialmente cerrados (como aquellos usados en procesó de liofilización) antes del taponado completo es realizado en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado B, o en su defecto transferidos en bandejas selladas en ambiente grado (B)?			
23.7	¿La preparación y llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B), cuando el producto es expuesto y subsecuente filtrado?			
24	**PROCESAMIENTO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
24.1	¿Se toman las precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso incluyendo las etapas previas a la esterilización?			
24.2	¿La validación de procesamiento aséptico se realiza utilizando un medio de nutritivo?			
24.3	¿El medio nutritivo estéril usado es equivalente a la forma farmacéutica del producto, cumple además con criterios la traslucidez, no selectivo, filtrable e idoneidad para la esterilización del mismo? ¿Además, se tienen en cuentan el tipo y clase de gases que entran en contacto con el producto dentro de los procesos de manufactura y su influencia en los medios nutritivos?			
24.4	¿La validación del procesamiento aséptico simula todos los pasos rutinarios lo más fiel posible a la manufactura del producto (para procesos como liofilización, adiciones asépticas y otras, son simuladas de tal forma que no se afecten las propiedades del medio nutritivo)?			
24.5	¿El proceso de la validación incluye tres simulaciones consecutivas satisfactorias?			

24.6	¿El ensayo de la simulación del proceso es repetido a intervalos definidos y después de cualquier cambio significativo en equipos y procesos, sistemas de aire filtrado? ¿El proceso de simulación incorpora actividades e intervenciones que puedan ocurrir durante la producción normal también como las que se puedan presentar en el peor de los casos? ¿ la simulación es representativa de cada turno y cada cambio de turno de personal?			
24.7	¿El número de envases llenados asépticamente durante la validación de llenado aséptico es suficiente para asegurar la validez de la evaluación?			
24.8	¿El número de unidades envasada en la validación de llenado aséptico para lotes comerciales menores a 5000 unidades es al menos igual al tamaño del lote comercial?			
24.9	¿Los resultados en las pruebas de llenado aséptico se ajustan a lo establecido en los lineamientos del informe 45 de la OMS en relación al número de unidades envasadas así como a los criterios de aceptación?			
24.10	¿Para cualquier tamaño, si encuentra contaminaciones microbiológicas esporádicas en los muestreos ambientales se realiza una investigación? ¿Cuando son frecuentes se incluye el impacto potencial del aseguramiento de la esterilidad a lotes manufacturados desde el último llenado aséptico exitosamente realizado?			
24.11	¿Se toman especiales cuidados para asegurar que la validación no comprometa los procesos?			
24.12	¿Se monitorea el cumplimiento de las especificaciones químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas, cuando lo requiera, a los diferentes tipos de agua?			
24.13	¿El agua cumple con las especificaciones apropiadas para su uso acorde a las farmacopeas oficiales?			
24.14	¿Se mantienen los registros de los monitoreos químicos, microbiológicos, endotoxina bacterianas del agua grado farmacéutico de acuerdo a su uso y de cualquier acción tomada cuando se encuentran resultados por fuera de especificación?			
24.15	¿Las actividades en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas son mantenidas al mínimo?			
24.16	¿El movimiento del personal en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas es controlado y metódico?			
24.17	¿Las condiciones de temperatura y humedad son cómodas para personal operativo?			
24.18	¿Está restringida la presencia de los materiales y recipientes que desprenden partículas en áreas limpias y prohibidas en especial durante el proceso aséptico?			
24.19	¿Después de la limpieza final de los componentes, los contenedores de producto intermedio y equipos son manipulados de tal manera que no se contaminen?			

24.20	¿El estado del procesamiento, los componentes, producto intermedio, contenedores y equipos están adecuadamente identificados?			
24.21	¿Esta validado el tiempo de almacenamiento de los componentes, contenedores de productos intermedios y equipos después de ser esterilizados antes del uso? ¿Así como validado el tiempo entre las etapas de lavado y secado; secado y esterilización?			
24.22	¿El tiempo entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización es tan corto como sea posible?			
24.23	¿Están definidos los tiempos máximos permitidos entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización para cada producto? ¿Para definir dicho tiempo se tuvo en cuenta la composición del producto y el método de almacenamiento?			
24.24	¿Los gases o productos utilizados como purga o cubrimiento (espacio de cabeza) son pasados a través de filtros esterilizantes? ¿Se demuestra su esterilidad y se monitorea?			
24.25	¿La biocarga del producto es monitoreado antes de su esterilización?			
24.26	¿Está definido el límite de la biocarga del producto antes de su esterilización?			
24.27	¿Todas las soluciones parenterales y en particular las de gran volumen son pasadas por filtros esterilizantes y de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado?			
24.28	¿Las salidas de presión de los contenedores de soluciones acuosas están protegidas?			
24.29	¿Todos los componentes, recipientes de producto a granel, y cualquier otro artículo necesario en las áreas limpias donde se efectúen procesos asépticos son esterilizados y pasados a través de esterilizadores de dos puertas empotrados en la pared?			
24.30	¿Para algunas circunstancias son usados otros procedimientos para el ingreso de los materiales estériles a las áreas limpias para impedir la contaminación de estas y de los materiales (triple envoltorio)?			
24.31	¿Se valida la eficacia de los sistemas nuevos de procesado y esa validación se repite a intervalos regulares o cuando se ha realizado un cambio importante en los procesos o equipos?			
25	**ESTERILIZACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
25.1	¿Se realiza esterilización terminal en el producto terminado a menos que las características del producto determinen otro método de esterilización? ¿Es correctamente justificado?			
25.2	¿Existen especificaciones microbiológicas para los materiales de partida y éstas son las mínimas posibles?			
25.3	¿Se monitorea la biocarga para los materiales de partida antes de la esterilización cuando se requiere?			

25.4	¿Se cuenta con los soportes para definir las especificaciones microbiólogas de los materiales de partida?			
25.5	¿Todos los procesos de esterilización se encuentran validados?			
25.6	¿El método de esterilización es acorde a las farmacopeas oficiales o desarrollo propio? Nota: Se debe tener en cuenta que el método de irradiación UV NO es aceptable como un método de esterilización.			
25.7	¿El método de esterilización adoptado es adecuado para el producto?			
25.8	¿El método de esterilización adoptado es eficaz para alcanzar las condiciones de esterilización en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada?			
25.9	¿La eficacia del método de esterilización incluye la medición de indicadores físicos e indicadores biológicos cuando sea adecuado?			
25.10	¿La validación del proceso de esterilización es verificada a intervalos establecidos, al menos una vez al año y cuando se han introducido cambios importantes en los equipos? ¿Disponen de los registros respectivos?			
25.11	¿Están definidos los ciclos de esterilización para cada uno de los materiales y se evalúa su eficacia?			
25.12	¿Están definidos y validados los diferentes patrones de carga para esterilización?			
25.13	¿Los indicadores biológicos son utilizados como un método adicional de monitoreo de las condiciones de esterilización?			
25.14	¿Los indicadores biológicos son almacenados acorde a las recomendaciones del fabricante?			
25.15	¿La calidad de los indicadores biológicos es verificada mediante el uso de controles positivos?			
25.16	¿Si se utilizan indicadores biológicos se toman precauciones para evitar que sean causa de contaminación microbiológica?			
25.17	¿Esta implementado un método para diferenciar los productos que han sido esterilizados de los que no han sido?			
25.18	¿Esta implementado un método para identificar cada canasta, bandeja u otro tipo de transportador con el nombre del material, número de lote y la indicación si ha sido o no esterilizado?			
25.19	¿Utilizan otros tipos de indicadores (cinta de autoclave) para demostrar que un lote o sub lote ha sido esterilizado, sin embargo estos no son tenidos en cuenta como prueba de esterilidad real?			
25.20	¿Los registros de cada ciclo de esterilización están disponibles?			
25.21	¿Los registros de cada ciclo de esterilización se tienen en cuenta para la liberación del lote? ¿Está documentado el procedimiento de liberación de los lotes?			

25.22	¿Se establece cada patrón de carga y se valida?			
26	**ESTERILIZACIÓN TÉRMICA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
26.1	¿Disponen de registros para cada ciclo de esterilización térmica?			
26.2	¿Los instrumentos de medición utilizados para el registro de cada ciclo de esterilización (Temperatura y tiempo u otros), tienen la precisión y exactitud adecuadas y cubren los rangos de trabajo rutinarios?			
26.3	¿Se ha determinado el punto más frio de la cámara del equipo de esterilización?			
26.4	¿Durante el ciclo de esterilización es colocado el sensor en el punto más frio de la cámara cargada? ¿Dicha medición es verificada contra la temperatura indicada por una segunda sonda en el mismo punto?			
26.5	¿La carta del registro de tiempo y temperatura del ciclo de esterilización impresa del equipo forma parte del Batch record?			
26.6	¿Se usan testigos de esterilización químicos o biológicos? Mas no son tomados como reemplazo de controles físicos			
26.7	¿Se tiene definido para cada tipo de carga el tiempo que tarda toda la carga en alcanzar la temperatura requerida para empezar el ciclo de esterilización?			
26.8	¿Si durante la etapa de enfriamiento del ciclo de esterilización se utiliza algún tipo de fluido o gases, se toman las precauciones para evitar que la carga se contamine por éstos? ¿El fluido es esterilizado previamente para su uso?			
27	**ESTERILIZACIÓN POR CALOR HUMEDO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
27.1	¿Existen materiales y productos esterilizados por esta técnica? (se puede indicar cuales en el casillero de observaciones)			
27.2	¿Se monitorean las condiciones de la temperatura y el tiempo en los ciclos de esterilización?			
27.3	¿El instrumento de registro de la temperatura es independiente del utilizado como control del equipo?			
27.4	¿Se utilizan sistemas de control y monitoreo automatizados?			
27.5	¿Estos sistemas se encuentran validados?			
27.6	¿Se utiliza un indicador de temperatura independiente del equipo esterilizador?			
27.7	¿Existe sistema de alertas sobre las fallas ocurridas durante el ciclo y estas son registradas por el operario?			
27.8	¿Se comparan las cartas o registros de los instrumentos o diferentes sensores durante el proceso de esterilización?			
27.9	¿Se registra la temperatura del punto cercano al drenaje durante todo el proceso de esterilización cuando existe drenaje en el fondo de la cámara?			

27.10	¿Si el ciclo de esterilización tiene una fase de vacío se realiza periódicamente la prueba de fuga en la cámara?			
27.11	¿Los materiales a esterilizar con excepción de los productos envasados en recipiente herméticamente sellados son envueltos en materiales que permitan la eliminación del aire y la penetración de vapor pero que impidan la recontaminación de estos después de la esterilización?			
27.12	¿Disponen de registros para demostrar que todas las partes de la carga que se encuentran en contacto con el agua o vapor saturado alcanzan las condiciones de temperatura y tiempo durante todo el ciclo de esterilización?			
27.13	¿Se realizan pruebas periódicamente con el fin de verificar la calidad del vapor empleado en los ciclos de esterilización, y asegurar que este no contiene aditivos en un nivel que pueda causar contaminación a los productos o los equipos sometidos a esterilización?			
28	**ESTERILIZACIÓN POR CALOR SECO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
28.1	¿Existen materiales y productos esterilizados por esta técnica? (se puede indicar cuales en el casillero de observaciones)			
28.2	¿Este método de esterilización es utilizado principalmente para líquidos no acuosos y polvos secos?			
28.3	¿Se monitorean las condiciones de la temperatura y el tiempo en los ciclos de esterilización?			
28.4	¿La cámara del esterilizador por calor seco mantiene la presión positiva durante los ciclos y la circulación del aire dentro de la cámara?			
28.5	¿El aire que ingresa a la cámara es filtrado a través de filtros que retienen microorganismos (filtros HEPA)? ¿Cumplen con los requerimientos de calificación para aire grado A?			
28.6	¿Si el ciclo de esterilización es con el propósito de remover pirógenos, dentro de las pruebas de validación se dispone del test de endotoxinas bacterianas?			
29	**ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
29.1	¿Existen materiales y productos esterilizados por esta técnica? (se puede indicar cuales en el casillero de observaciones)			
29.2	¿Esta técnica es segura para los materiales que se esterilizan?			
29.3	¿Disponen de los registros donde se asegure que el método no causa efectos perjudiciales sobre el material esterilizado?			
29.4	¿Disponen de los registros de validación por este método?			
29.5	Si la esterilización por radiación es contratada por un proveedor tercero, ¿Se dispone de los registros de verificación de éste capítulo?¿El proceso de esterilización se encuentra validado?			

29.6	¿Están especificadas las responsabilidades del operador de la planta de radiación en cuanto a la dosis correcta?			
29.7	¿Se miden durante el ciclo de esterilización las dosis de radiación aplicadas?			
29.8	¿Los dosímetros utilizados son independientes al dosímetro de control propio del equipo?			
29.9	¿El dosímetro indica una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto?			
29.10	¿Los dosímetros colocados en la carga aseguran el cubrimiento completo de la carga?			
29.11	¿Los dosímetros de plástico son utilizados dentro de su vigencia de su calibración?			
29.12	¿La absorbancia de los dosímetros es leída poco tiempo después de su exposición a la radiación?			
29.13	¿Los registros de esterilización por radiación hacen parte del Batch Record del producto?			
29.14	¿En la validación del proceso de esterilización se tuvo en cuenta la variación de la densidad de los paquetes y materiales?			
29.15	¿Cuentan con procedimientos para prevenir la confusión entre materiales irradiados y no irradiados?			
29.16	¿Cada paquete cuenta con un indicador sensible a la radiación que indique si ha sido o no tratado con radiación? Los mismos no deben ser usados como indicadores del proceso de esterilización.			
29.17	¿Se tiene establecido el tiempo al que deben ser sometidas las diferentes cargas a la radiación, asegurando una esterilización efectiva?			
30	**ESTERILIZACIÓN POR GASES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
30.1	¿Existen materiales y productos esterilizados por esta técnica? (se puede indicar cuales en el casillero de observaciones)			
30.2	¿Esta técnica es segura para los materiales que se esterilizan?			
30.3	¿Disponen de los registros donde se asegure que el método no causa efectos perjudiciales sobre el material y los productos esterilizados?			
30.4	¿En la validación del ciclo de esterilización se tiene en cuenta que el gas no produce efectos nocivos para los materiales y está definido el tiempo designado para la desgasificación de los materiales esterilizados?			
30.5	¿Dentro de la validación disponen de los registros para demostrar que el tiempo de aireación es suficiente para reducir el gas residual a los límites aceptables?			
30.6	¿Dentro de las especificaciones de los materiales esterilizados por este método se encuentra incluidos los límites de gas residual?			

30.7	¿Para la validación se consideraron factores que pueden afectar el proceso, como la naturaleza de los mismos, cantidad y materiales de los paquetes?			
30.8	¿Está establecido el tiempo de equilibrio del proceso entre los materiales, humedad y la temperatura antes de la exposición al gas?			
30.9	¿Cada ciclo de esterilización es monitoreado mediante el uso de indicadores biológicos, adecuadamente distribuidos y en número suficiente para cubrir toda la carga?			
30.10	¿Se toman precauciones para evitar la presencia de microorganismos que se depositan en los materiales tales como formas cristalinas o proteínas deshidratadas?			
30.11	¿Se anexan los registros de uso de indicadores en el Batch Record?			
30.12	¿Los indicadores biológicos son usados y almacenados acorde a lo establecido por su fabricante?			
30.13	¿El desempeño de los indicadores biológicos es verificado con controles positivos?			
30.14	¿Cada ciclo de esterilización dispone de registros de presión, temperatura, humedad y concentración de gas? ¿Los anteriores registros hacen parte del Bach Record?			
30.15	¿Dentro del proceso de validación del ciclo de esterilización por este método se controla las condiciones de almacenamiento de la carga esterilizada, la ventilación para eliminación de los gases residuales y los productos de reacción con el fin de alcanzar los limites especificados?			
31	**PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
31.1	¿El procesamiento aséptico asegura las condiciones de esterilidad de los diferentes componentes esterilizados?			
31.2	¿Las condiciones de operación previene la contaminación microbiológica?			
31.3	¿Las condiciones ambientales, el personal, superficies críticas, procedimientos de transferencia de producto, materiales de envase, implementos empleados, garantizan que se mantiene la esterilidad durante el proceso aséptico?			
31.4	¿Qué tamaño nominal de poro tiene los filtros para asegurar la filtración esterilizante y como está conformado el sistema de filtración? ¿Como mínimo el tamaño de poro nominal del filtro final es de 0.22 micras o menor?			
31.5	¿Los filtros y el sistema de filtración aseguran la retención de bacterias, hongos, y cuando aplique, como eliminan los virus y micoplasmas?			
31.6	¿La filtración final está cerca al proceso de llenado?			
31.7	¿Debido a la naturaleza del proceso considera una segunda filtración antes del llenado y ¿El segundo filtro se encuentra cerca al punto de llenado?			

31.8	¿El material de los filtros asegura que los mismos no sean fuentes de contaminación debido al desprendimiento de fibras?			
31.9	¿Está prohibido el uso de filtros que contengan asbesto?			
31.10	¿En la validación del proceso de llenado aséptico se definió el tiempo de duración del proceso de filtración de un volumen determinado de solución y la diferencia de presión que debe ser mantenida durante la filtración y dichos valores son comparados en los procesos rutinarios?			
31.11	¿Los registros de las pruebas de integridad de los filtros y del tiempo de filtración, así como el diferencial de presión del proceso de llenado hacen parte de los registros de fabricación del lote del producto?			
31.12	¿Se realiza la prueba de integridad de los filtros antes de uso?			
31.13	¿Se realiza la prueba de integridad de los filtros después de uso?			
31.14	¿Está validada y documentada la frecuencia y criterios de cambio de filtros de esterilización?			
31.15	¿Los filtros se emplean por una sola vez?			
31.16	¿Si se usan más de una vez, está validada y documentada la frecuencia y criterios de cambio de filtros de esterilización?			
31.17	¿El material de construcción de los filtros al igual que los materiales de construcción de los sistemas de transferencia del producto asegura que no afectan el producto por adición o sustracción de sustancias?			
32	**PERSONAL**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
32.1	¿Está definido el número máximo de personas que pueden estar presentes en las áreas limpias durante los procesos asépticos?			
32.2	¿La inspección y controles son realizados desde fuera de las áreas donde se llevan a cabo los procesos asépticos?			
32.3	¿Existe programa de capacitación inicial y periódica para todo el personal incluyendo el que realiza las limpiezas, mantenimiento u otros, donde se incluya temas de la correcta manufactura de productos estériles, higiene, conocimientos básicos de microbiología entre otros?			
32.4	¿El personal visitante es instruido y supervisado en el caso de ingresar a las áreas limpias?			
32.5	¿Está establecido un procedimiento de restricción para ingreso a las áreas de productos estériles del personal que trabaja en la manipulación de materiales de tejidos animales y cultivos de microorganismos? O ¿Está establecido un procedimiento para la limpieza y descontaminación que debe ser seguido por dicho personal para permitir su ingreso?			
32.6	¿Están establecidas las normas de higiene y el personal esta instruido en las mismas?			

32.7	¿Se tienen estándares altos de higiene personal y limpieza, y el personal que participa en la fabricación de preparaciones estériles esta instruido en reportar cualquier situación que pueda causar proliferación de agentes contaminantes?			
32.8	¿Existe una persona responsable que tenga la competencia en la toma de acciones para prevenir los peligros de contaminación microbiológica a causa del personal involucrado en el proceso?			
32.9	¿Se realizan exámenes médicos periódicos para evaluar la condición de salud a todo el personal involucrado en la fabricación de productos estériles?			
32.10	¿En el cambio y lavado se sigue un procedimiento escrito diseñado para reducir al mínimo la contaminación del área de almacenamiento de la ropa limpia o la disminución de contaminantes a otras zonas limpias?			
32.11	¿El tipo de ropa y la calidad de esta, es apropiada según el área de trabajo y el proceso a realizar?			
32.12	¿El uso es adecuado de tal manera que proteja al producto contra la contaminación?			
32.13	¿Se encuentra restringido el ingreso de ropa de calle a los vestuarios destinados a ropa usada en áreas grado (B) y (C)?			
32.14	¿A los trabajadores de las áreas grado (A) y (B), son dotados de ropa limpia (Esterilizada o desinfectada adecuadamente) para cada sesión de trabajo?			
32.15	¿Las máscaras y los guantes se cambian por lo menos cada sesión de trabajo?			
32.16	¿Está definida la frecuencia de la sanitización de los guantes durante las operaciones?			
32.17	¿El personal que trabaja en las áreas grado (A) y (B) usa gafas al menos sanitizadas o en su defecto previamente esterilizadas?			
32.18	¿Está restringido el ingreso de relojes, pulseras, joyas, cosméticos a las áreas limpias?			
32.19	¿La conformación del uniforme es acorde con grado de limpieza del área respectiva para impedir la contaminación del producto?			
32.20	¿El uniforme para ser usado en áreas grado (D) incluye protectores para cabello, barba, o bigote, protectores de ropa, zapatos o cubre zapatos?			
32.21	¿Se toman las medidas apropiadas para evitar cualquier contaminación del exterior hacia el área limpia?			
32.22	¿El uniforme para ser usado en áreas grado (C) incluye protectores para cabello, barba, o bigote, uniforme de una sola pieza, el cual debe cubrir hasta la muñeca y la parte alta del cuello, zapatos o cubre zapatos apropiados?			
32.23	¿El material del uniforme para áreas grado (C) evita el desprendimiento de fibras o partículas?			

32.24	¿El uniforme para ser usado en áreas grado (A) o (B) cumple las siguientes características? protectores para cabeza que cubra totalmente la barba o bigote, los bordes de este cobertor son introducidos dentro del cuello del traje o uniforme estéril de una sola pieza, el cual debe cubrir hasta la muñeca y la parte alta del cuello, una máscara para proteger al producto por desprendimiento de gotas de sudor o partículas del rostro, guantes estériles de material apropiado libres de polvos, calzado estéril o desinfectado, las botas mangas de los pantalones se introducen dentro del calzado, y las mangas de la camisa son introducidas dentro de los guantes?			
32.25	¿El material del uniforme para áreas grado (A) y (B) evita el desprendimiento de fibras o partículas y retiene partículas emitidas por el cuerpo del personal?			
32.26	¿La limpieza, el lavado y preparación antes de esterilización de las ropas a ser usadas en áreas limpias, garantiza que no se les adicione partículas contaminantes durante este proceso?			
32.27	¿La lavandería para este tipo de ropas se encuentra en instalaciones separadas?			
32.28	¿Los uniformes que se deterioran por el proceso de lavado y esterilización son retirados de su uso?			
32.29	¿Las operaciones de lavado y esterilización son realizadas de acuerdo a procedimientos estándares de operación?			
33	**INSTALACIONES PARA PRODUCTOS ESTÉRILES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
33.1	¿Las áreas grado (A) y (B) están diseñadas para que todas las operaciones sean observadas desde afuera?			
33.2	¿En las áreas limpias las superficies expuestas son lisas, impermeables y sin grietas y resistentes a las sustancias de limpieza y desinfección durante la aplicación repetida?			
33.3	¿Las instalaciones tienen un número mínimo de estantes anaqueles, equipos y repisas para evitar la acumulación de polvo?			
33.4	¿Están libres de lugares donde no se puede acceder la limpieza?			
33.5	¿Las puertas abatibles abren hacia el lado de mayor presión y cuentan con mecanismos de cierres mecánicos o automáticos?			
33.6	¿El diseño de las puertas evita espacios que no puedan limpiarse?			
33.7	¿En caso de existir cielos rasos los mismos son sellados herméticamente?			
33.8	¿Las instalaciones de tuberías y ductos están instaladas de tal manera que no generen espacios de difícil limpieza?			
33.9	¿Los accesorios y tuberías sanitarias se usan y se evitan las conexiones de tuberías tipo rosca?			

33.10	¿Están excluidos los sumideros y drenajes en las áreas (A) y (B) donde se desarrollan operaciones asépticas?			
33.11	¿En caso de haberse instalado están diseñadas, ubicadas y son mantenidas para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica y cuentan con trampas de cierre para evitar el reflujo?			
33.12	¿Los canales ubicados en el piso son de tipo abierto de fácil limpieza y están conectados con drenajes fuera del área?			
33.13	¿Los vestidores destinados al cambio de ropa están diseñados como esclusa de aire y se usan para separar diferentes etapas del cambio?			
33.14	¿Los vestidores están dotados con sistema de ventilación de aire filtrado?			
33.15	¿No hay un cambio de más de un grado entre las cámaras de aire?			
33.16	¿Los Vestuarios son diseñados de un tamaño suficiente para permitir la facilidad de cambio de ropa?			
33.17	¿Los Vestuarios están equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de la ropa antes de abandonar el vestuario?			
33.18	¿Los productos fabricados requieren el uso de vestidores con entrada y salida independiente para las áreas limpias?			
33.19	¿Está restringida la presencia de lavamanos en áreas donde se desarrollan procesos asépticos y estos se ubican en los vestidores solamente, en donde se hace la primera etapa de cambio de ropa?			
33.20	¿Está establecido mecanismo (interbloqueo) para evitar la apertura de puertas de las esclusas simultáneamente?			
33.21	¿Está dotado de un sistema de alarmas visuales y/o sonoras para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez?			
33.22	¿Las áreas de trabajo mantienen una presión positiva con relación a las áreas de trabajo de menor clasificación mediante el suministro de aire?			
33.23	¿Las áreas adyacentes de diferente clasificación tienen un diferencial de presión entre 10 y 15 pascales aproximadamente?			
33.24	¿Para el caso de productos patógenos altamente tóxicos, radiactivos, materiales víricos o bacterianos vivos, existe un diseño especial de diferencial de presiones y de sistemas de suministro de aires?			
33.25	¿Para algunas operaciones es necesaria la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire extraído de las áreas limpias?			
33.26	¿Los patrones de corriente de aire no presentan riesgos de contaminación para los productos por partículas provenientes de personal y equipos?			
33.27	¿Se encuentra instalado un sistema de alarma que indique que hay fallas en el sistema de suministro de aire?			

33.28	¿Entre las áreas donde el diferencial de presión es importante están instalados medidores de diferenciales de presión y las lecturas son registradas regularmente?			
33.29	¿Está restringido el acceso a las zonas grado (A) de llenado por medio de barreras físicas?			
34	**EQUIPOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
34.1	¿Está restringido el paso de las bandas transportadoras desde áreas limpias grado (B) o (A) hacia un área de proceso de menor grado de limpieza de aire o en su defecto dicha banda es sometida a esterilización continua?			
34.2	¿Los equipos utilizados en el procesamiento de productos estériles son efectivamente esterilizados?			
34.3	¿Los equipos de las áreas limpias cuentan con servicios que permiten realizar la operación, el mantenimiento y la reparación desde fuera del área?			
34.4	¿Los equipos retirados y desmontados para operaciones de mantenimiento son efectivamente esterilizados antes de su reensamblaje?			
34.5	¿Cuando se realiza el mantenimiento de equipos en áreas limpias los instrumentos y las herramientas a ser usados son sometidos a limpieza y desinfección apropiada?			
34.6	¿El área es limpiada y desinfectada después de adelantar trabajos de mantenimiento y antes de reiniciar procesos?			
34.7	¿Todos los equipos, incluyendo los esterilizadores, sistemas de filtración de aire, filtros de gases y de venteo, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua están sujetos a mantenimiento planificado, validación y seguimiento documentado?			
34.8	¿Disponen de la tecnología Soplado/Llenado/sellado (Blow/Fill/Seal, por su denominación en inglés)?			
34.9	¿El equipo cuenta con una ducha grado A (microambiente) donde se realiza el proceso de soplado, llenado y sellado? ¿está calificada y monitoreada?			
34.10	¿El equipo es instalado al menos en un ambiente grado (C) cuando el proceso es aséptico o al menos en grado (D) cuando el producto lleva esterilización terminal?			
34.11	¿El equipo dispone de los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño?			
34.12	¿El equipo dispone de la validación de limpieza in situ (CIP, por sus siglas en ingles) y de esterilización in situ (SIP, por sus siglas en inglés) (cuando apliquen)?			
34.13	¿El ambiente donde se instaló el equipo cumple con los límites de partículas viables y no viables en reposo y de partículas viables en operación?			
34.14	¿El diseño del sistema de obtención de agua para inyección, en su proceso final es la destilación o cualquier otro proceso igual o superior que se encuentre validado y que tenga la capacidad efectiva para reducir endotoxinas bacterianas?			

34.15	¿El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida de manera que se previene el crecimiento de microorganismos como por ejemplo circulación constante a temperatura superior a 70°C o a no más de 4°C?			
35	**ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
35.1	¿El método de cierre de los envases se encuentra validado?			
35.2	¿Existe un procedimiento para el muestro y chequeo de la integridad del cierre de los envases?			
35.3	¿Los envases cerrados herméticamente al vacío son muestreados y analizados para determinar si el vacío se mantiene después de un tiempo predeterminado?			
35.4	¿Los productos parenterales son inspeccionados individualmente?			
35.5	¿Si la inspección es visual son adecuadas y controladas las condiciones de iluminación y fondo?			
35.6	¿Los inspectores son sometidos a inspecciones regulares de medición de su capacidad visual?			
35.7	¿Si los inspectores deben usar lentes, los usan durante las actividades de inspección visual de producto?			
35.8	¿Está establecido la duración y frecuencia de periodos de descanso para los inspectores de las actividades de inspección visual de producto? ¿se registran?			
35.9	¿Si la inspección del producto es realizada con un método diferente del manual el proceso se encuentra validado y se realizan verificaciones periódicas del desempeño del equipo?			
35.10	¿Están disponibles los registros de la validación de proceso y los registros de las verificaciones periódicas del desempeño del equipo?			
35.11	¿Los envases que son cerrados por fusión, ampollas de vidrio o ampoulepack, son sometidas 100% a la prueba de integridad?			
35.12	¿Se verifica la integridad de los contenedores acorde con los procedimientos establecidos?			
35.13	¿El grafado es realizado inmediatamente después de la inserción del tapón (bajo condiciones grado A)?			
35.14	¿El equipo empleado para el grafado de viales se encuentra ubicado en una estación separada dotada con una adecuada extracción de aire?			
35.15	¿Se rechazan los viales sin tapón o cuando él mismo ha sido desplazado?			
35.16	¿Se previene la contaminación microbiológica durante el proceso de colocación del tapón?			
35.17	¿Si los procesos de taponado y grafado se realizan como procesos no secuenciales, los viales siempre se mantienen bajo condiciones grado A hasta que la operación de grafado haya sido correctamente finalizada?			

36	TECNOLOGÍA DE AISLAMIENTO (SEPARACIÓN)			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
36.1	¿Cuentan con tecnología de aislamiento y dispositivos de transferencia a fin de disminuir el riesgo contaminación Biológica?			
36.2	¿Se encuentra el aire circundante al aislador calificado?			
36.3	¿Conocen el material del aislador? ¿El mecanismo de transferencia es de una o doble puerta y/o completamente sellado con un sistema incorporado con mecanismo de esterilización?			
36.4	¿El aislador y los dispositivos de transferencia cuentan con flujo unidireccional que evite un alto riesgo de contaminación?			
36.5	¿Se encuentra calificado y controlado el área circundante al aislador?			
	¿al menos grado D en caso de aisladores que no permitan ingreso de aire diferente a grado A?			
36.6	¿Se encuentran contemplados todos los factores críticos (calidad del aire dentro y fuera del aislador, sanitización, proceso de transferencia, esterilización in situ cuando aplique e integridad del aislador) en la validación del aislador?			
36.7	¿Se lleva a cabo un monitoreo periódico en el cual se realice prueba de fugas al aislador y al sistema de guante o mangas del aislador?			

SECCIÓN IV				
37	**BPM AGUA PARA USO FARMACEUTICO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
37.1	¿Dispone de un sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico?			
37.2	¿Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua farmacéutica se diseñan, instalan, se comisionan (ponerse en marcha), califican y se mantienen para garantizar la producción confiable de agua de una calidad adecuada?			
37.3	¿Se valida el proceso de producción de agua para garantizar que el agua generada, almacenada y distribuida no exceda la capacidad diseñada y cumpla con sus especificaciones?			
37.4	¿La capacidad del sistema se diseña para satisfacer la demanda promedio y el flujo máximo de la operación actual?			
37.5	¿Si es necesario, dependiendo de las demandas futuras planificadas, el sistema está diseñado para permitir aumentos en la capacidad o para permitir modificaciones?			
37.6	¿Todos los sistemas, independientemente de su tamaño y capacidad, tienen recirculación y rotaciones adecuadas para garantizar que el sistema está bien controlado químicamente y microbiológicamente?			

37.7	¿El uso de los sistemas después de la validación inicial (calificación de instalación (sus siglas en inglés IQ), calificación operacional (sus siglas en inglés OQ) y calificación de rendimiento (sus siglas en inglés PQ)) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación planificado y no planificado es aprobado por el departamento de garantía de calidad (sus siglas en inglés QA) utilizando documentación de control?			
37.8	¿Las fuentes de agua y el agua tratada son monitorearse regularmente para detectar contaminación química, microbiológica y, según corresponda, de endotoxina?			
37.9	¿Se mantienen los registros de los resultados de monitoreo, análisis de tendencias y cualquier acción tomada?			
37.10	¿cuando la sanitización química de los sistemas de agua es parte del programa de control de biocontaminación, se sigue un procedimiento validado para garantizar que el proceso de sanitización ha sido efectivo y que el agente sanitizante se ha eliminado efectivamente?			
AGUA POTABLE				
37.11	¿El agua potable se suministra bajo presión positiva continua en un sistema de plomería libre de defectos que puedan conducir a la contaminación de cualquier producto?			
37.12	¿El agua potable es modificada, excepto por el tratamiento limitado que se le da al agua que proviene de un fuente o reservorio natural (desalinización, ablandamiento, eliminación de iones específicos, reducción de partículas y tratamiento antimicrobiano)?			
37.13	¿El agua potable utilizada se deriva de un suministro público de agua, es suministrada desde una fuente externa (por ejemplo un municipio) o la calidad apropiada de agua se logra en el establecimiento a través de un procesamiento apropiado?			
37.14	¿Se realizan pruebas desde la fuente de agua que garanticen que el agua potable tiene la calidad para ser consumida?			
37.15	¿El laboratorio fabricante se asegura que la fuente de agua que suministra el sistema de tratamiento de agua purificada (sus siglas en inglés PW) cumpla con los requisitos de agua potable adecuados?			
37.16	¿cuando el laboratorio fabricante utiliza el sistema de tratamiento de agua primero para lograr la calidad del agua potable y, posteriormente, agua purificada, se identifica y verifica el punto en el que se logra la calidad del agua potable?			
37.17	¿El agua potable utilizada cumple con la normativa legal vigente?			

37.18	¿Si el agua potable se usa directamente en ciertas etapas de la producción o es el agua de alimentación para la producción de mejores calidades de agua para uso farmacéutico (sus siglas en inglés WPU), el laboratorio fabricante realiza periódicamente pruebas para confirmar que la calidad cumple con los estándares requeridos para agua potable?			
AGUA PURIFICADA (BPW)				
37.19	¿El agua purificada a granel se prepara a partir de una fuente de agua potable como agua de alimentación de calidad mínima?			
37.20	¿Cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinentes para la pureza química y microbiológica, con la acción adecuada y los límites de alerta?			
37.21	¿Está protegida de la recontaminación y la proliferación microbiana?			
37.22	¿Los niveles de alerta para el sistema de agua se determinan a partir del conocimiento del sistema?			
AGUA ALTAMENTE PURIFICADA (BHPW)				
37.23	¿Se prepara agua a granel altamente purificada a partir del agua potable como agua de alimentación de calidad mínima?			
37.24	¿El agua a granel altamente purificada cumple con el mismo estándar de calidad que el agua para inyectables (sus siglas en inglés WFI), incluido el límite para endotoxinas (el proceso de tratamiento de agua puede ser diferente)?			
37.25	¿BHPW se protege contra la recontaminación y la proliferación microbiana?			
37.26	¿BHPW y WFI tienen requisitos microbiológicos idénticos?			
AGUA PARA INYECTABLES (BWFI)				
37.27	¿El agua a granel para inyectables es preparada con agua potable (generalmente con tratamiento adicional) o con agua purificada como agua de alimentación de calidad mínima?			
37.28	¿Cuál es el paso de purificación final utilizado para la obtención de BWFI?			
37.29	¿BWFI cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinente para la pureza química y microbiológica (incluida la endotoxina) con la acción adecuada y los límites de alerta?			
37.30	¿BWFI se protege de la recontaminación y la proliferación microbiana?			
OTROS GRADOS DE AGUA				
37.31	¿cuando un proceso específico requiere un grado de agua especial no farmacopeico, su especificación es documentada dentro del sistema de calidad de la compañía?			
37.32	¿El tipo de agua utilizado cumple con los requisitos de la farmacopea relacionados con el grado de WPU requerido para el tipo de forma de dosificación o etapa de proceso?			
38	**SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**

38.1	¿El método de purificación de agua elegido o la secuencia de pasos de purificación es apropiado para la aplicación o uso que tendrá el agua?			
38.2	¿Para seleccionar el método de tratamiento de agua se toma en consideración los siguientes aspectos?:			
38.2.1	La especificación final de la calidad del agua			
38.2.2	La cantidad de agua requerida por el usuario			
38.2.3	La calidad del agua de alimentación disponible y la variación en el tiempo (cambios estacionales)			
38.2.4	La disponibilidad de instalaciones de soporte adecuadas para la conexión del sistema (agua cruda, electricidad, vapor de calefacción, agua fría, aire comprimido, sistema de alcantarillado, aire de escape)			
38.2.5	La estrategia de saneamiento			
38.2.6	La disponibilidad de equipos de tratamiento de agua en el mercado			
38.2.7	La confiabilidad y robustez del equipo de tratamiento de agua en operación			
38.2.8	El rendimiento o la eficiencia del sistema de purificación			
38.2.9	La capacidad de apoyar y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua			
38.2.10	La continuidad del uso operacional considerando horas / días, días / años y tiempo de inactividad planeado			
38.2.11	Los costos totales del ciclo de vida (capital y operacional, incluido el mantenimiento)			
38.3	¿Las especificaciones para los equipos de purificación de agua, almacenamiento y distribución toman en cuenta lo siguiente?:			
38.3.1	La ubicación de la habitación de la planta			
38.3.2	Extremos de temperatura que el sistema encontrará			
38.3.3	El riesgo de contaminación por lixiviados de materiales de contacto			
38.3.4	El impacto adverso de los materiales de contacto de adsorción			
38.3.5	Diseño higiénico o sanitario, cuando se requiera			
38.3.6	Resistencia a la corrosión			
38.3.7	Libertad de fuga			
38.3.8	Una configuración de sistema para evitar la proliferación de organismos microbiológicos			
38.3.9	Tolerancia a agentes de limpieza y sanitización (térmicos y / o químicos)			
38.3.10	La estrategia de saneamiento			
38.3.11	La capacidad del sistema y los requisitos de salida			
38.3.12	La provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de prueba y muestreo para permitir el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad relevantes del sistema completo			

38.4	¿Para el diseño, la configuración y la disposición de los equipos de purificación de agua, almacenamiento y distribución se toman en cuenta las siguientes consideraciones físicas?:			
38.4.1	Capacidad de recolectar muestras			
38.4.2	El espacio disponible para la instalación			
38.4.3	Cargas estructurales en edificios			
38.4.4	La provisión de un acceso adecuado para el mantenimiento			
38.4.5	La capacidad de manejar de forma segura los productos químicos de regeneración y sanitización			
PRODUCCIÓN DE AGUA POTABLE				
38.5	¿La calidad del agua potable es monitoreada rutinariamente para tener en cuenta los cambios ambientales, estacionales o de suministro?			
38.6	¿Se consideran pruebas adicionales si hay algún cambio en la fuente de agua cruda, las técnicas de tratamiento o la configuración del sistema?			
38.7	¿Si la calidad del agua potable cambia significativamente, pero aún está dentro de las especificaciones, el uso directo de esta agua como WPU, o como agua de alimentación para etapas de tratamiento posteriores, es revisada y se documenta el resultado de la revisión?			
38.8	¿cuando el agua potable se derive de un sistema "interno" para el tratamiento del agua cruda, se documentan los pasos de tratamiento del agua utilizados y la configuración del sistema?			
38.9	¿Los cambios en el sistema o en su funcionamiento no se realizan hasta que se haya completado una revisión y el departamento de control de calidad haya aprobado el cambio de acuerdo con los procedimientos de control de cambios?			
38.10	¿cuando el usuario almacena y distribuye agua potable, los sistemas de almacenamiento no permiten la degradación de la calidad del agua antes de su uso?			
38.11	¿Después de cualquier almacenamiento de este tipo, las pruebas se llevan a cabo rutinariamente de acuerdo con un método definido?			
38.12	¿Donde se almacena el agua, el diseño y la operación del sistema garantizan una rotación o recirculación del agua almacenada suficiente para evitar el estancamiento?			
38.13	¿La evaluación del proveedor y las actividades de certificación autorizadas, incluida la confirmación de la aceptabilidad del vehículo de entrega, se auditan de manera similar que para cualquier otro material de partida?			
38.14	¿El equipo y los sistemas utilizados para producir agua potable permiten el drenaje y la sanitización?			
38.15	¿Las tuberías de distribución pueden drenarse, purgarse y sanitizarse?			

38.16	¿Se toma especial cuidado para controlar la contaminación microbiológica de los filtros de arena, lechos de carbón y ablandadores de agua?			
38.17	¿Se aplican las técnicas de limpieza de fondo, la sanitización química y/o térmica y la regeneración frecuente para controlar la contaminación?			
PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA (PW)				
38.18	¿Para la preparación de agua purificada se utiliza procesos de intercambio iónico, ósmosis inversa (sus siglas en inglés RO), ultrafiltración y/o electrodeionización y destilación?			
38.19	¿Se considera lo siguiente al configurar un sistema de purificación de agua o al definir las especificaciones de los requisitos del usuario (sus siglas en inglés URS)?:			
38.19.1	La calidad del agua de alimentación y su variación a lo largo de las estaciones			
38.19.2	La cantidad de agua requerida por el usuario			
38.19.3	La especificación de calidad del agua requerida			
38.19.4	La secuencia de etapas de purificación requeridas			
38.19.5	El consumo de energía			
38.19.6	La extensión del pretratamiento requerido para proteger los pasos finales de purificación			
38.19.7	Optimización del rendimiento, incluido el rendimiento y la eficiencia de los pasos del proceso de tratamiento unitario			
38.19.8	Puntos de muestreo adecuadamente ubicados, diseñados de tal manera que se evite la posible contaminación			
38.19.9	Los pasos del proceso unitario se proporcionan con la instrumentación adecuada para medir parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH y carbono orgánico total			
38.20	¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados?			
38.21	¿Existe evidencia documentada de su eficacia?			
38.22	¿Son considerados los siguientes puntos?			
38.22.1	Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento			
38.22.2	Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C)			
38.22.3	Provisión de desinfección ultravioleta			
38.22.4	Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente			
38.22.5	Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)			
38.22.6	Sanitización térmica a > 65 ° C			

PRODUCCIÓN DE AGUA ALTAMENTE PURIFICADA (HPW)				
38.23	¿El agua altamente purificada se produce por ósmosis inversa de doble paso acoplada con ultrafiltración o por cualquier otra técnica de purificación o secuencia de técnicas apropiada?			
38.24	¿Se considera lo siguiente al configurar un sistema de purificación de agua o al definir las especificaciones de requisitos del usuario (sus siglas en inglés URS)?:			
38.24.1	La calidad del agua de alimentación y su variación a lo largo de las estaciones			
38.24.2	La cantidad de agua requerida por el usuario			
38.24.3	La especificación de calidad del agua requerida			
38.24.4	La secuencia de etapas de purificación requeridas			
38.24.5	El consumo de energía			
38.24.6	La extensión del pretratamiento requerido para proteger los pasos finales de purificación			
38.24.7	Optimización del rendimiento, incluido el rendimiento y la eficiencia de los pasos del proceso de tratamiento unitario			
38.24.8	Puntos de muestreo adecuadamente ubicados, diseñados de tal manera que se evite la posible contaminación			
38.24.9	Los pasos del proceso unitario se proporcionan con la instrumentación adecuada para medir parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH y carbono orgánico total			
38.25	¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados?			
38.26	¿Existe evidencia documentada de la eficacia del método de sanitización?			
38.27	¿Son considerados los siguientes puntos?			
38.27.1	Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento			
38.27.2	Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C)			
38.27.3	Provisión de desinfección ultravioleta			
38.27.4	Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente			
38.27.5	Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)			
38.27.6	Sanitización térmica a > 65 ° C			
PRODUCCIÓN DE AGUA PARA INYECTABLES (BWFI)				
38.28	¿La purificación del agua se realiza mediante destilación o mediante la operación a alta temperatura del equipo de proceso?			

38.29	¿Se considera lo siguiente al diseñar un sistema de purificación de agua y definir las especificaciones de los requisitos del usuario?			
38.29.1	La calidad del agua de alimentación			
38.29.2	La especificación de calidad del agua requerida			
38.29.3	La cantidad de agua			
38.29.4	El tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar el ciclo de inicio/stop demasiado frecuente			
38.29.5	Funciones de purga y descarga			
38.29.6	Enfriamiento con ventilación para evitar el ingreso de contaminación			
38.30	¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados?			
38.31	¿Existe evidencia documentada de la eficacia del método de sanitización?			
38.32	¿Son considerados los siguientes puntos?			
38.32.1	Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento			
38.32.2	Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C)			
38.32.3	Provisión de desinfección ultravioleta			
38.32.4	Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente			
38.32.5	Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)			
38.32.6	Sanitización térmica a > 65 ° C			
39	**SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
39.1	¿El sistema de almacenamiento y distribución es considerado como una parte clave de todo el sistema y está diseñado para integrarse completamente con los componentes del sistema de purificación de agua?			
39.2	¿Una vez que el agua se ha purificado utilizando un método apropiado, es depositada en un recipiente de almacenamiento para su posterior distribución a los puntos de uso?			
39.3	¿El sistema de almacenamiento y distribución está configurado para evitar la proliferación microbiana y la recontaminación del agua (PW, BHPW, BWFI) después de su tratamiento?			
39.4	¿Está sujeto a una combinación de monitoreo en línea y fuera de línea para garantizar que se mantenga la especificación de agua adecuada?			
MATERIALES QUE ENTRAN EN CONTACTO CON SISTEMAS DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO				

39.5	¿Los materiales que entran en contacto con la WPU, incluidas las tuberías, válvulas y accesorios, sellos, diafragmas e instrumentos, son seleccionados para cumplir los siguientes objetivos?:			
39.5.1	Compatibilidad. La compatibilidad e idoneidad de los materiales abarca todo el rango de su temperatura de trabajo y posibles sustancias químicas que entrarán en contacto con el sistema en reposo, en funcionamiento y durante la sanitización			
39.5.2	Prevención de lixiviación. Todos los materiales que entran en contacto con la WPU no pasan por lixiviación en el rango de temperaturas de trabajo y sanitización del sistema.			
39.5.3	Resistencia a la corrosión. PW, BHPW y BWFI son altamente corrosivos			
39.6	¿Para evitar la falla del sistema y la contaminación del agua, los materiales seleccionados son apropiados, el método de unión es controlado cuidadosamente y todos los accesorios y componentes son compatibles con las tuberías utilizadas?			
39.7	¿cuando se usa acero inoxidable para los sistema WPU, el acero inoxidable es al menos de grado 316?			
39.8	¿El sistema es pasivado después de la instalación inicial o después de una modificación significativa?			
39.9	¿cuando se lleva a cabo la pasivación acelerada, el sistema se limpia minuciosamente primero y el proceso de pasivación se realiza de acuerdo con un procedimiento documentado claramente definido?			
39.10	¿Son considerados los siguientes puntos?:			
39.10.1	Acabado interno liso. Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible a la contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de biofilms cuando se emplea el almacenamiento en frío y la distribución. ¿El acabado del material interno tiene una rugosidad superficial aritmética promedio de no más de 0,8 micras (Ra)?			
39.10.2	Ensamblaje/juntas/uniones. ¿Los materiales seleccionados del sistema se unen fácilmente mediante soldadura de forma controlada? ¿El control del proceso incluye, como mínimo, la calificación del operador, documentación de la configuración del soldador, piezas de prueba de la sesión de trabajo (cupones), registros de todas las soldaduras e inspección visual de una proporción definida de soldaduras, por ejemplo: 100% soldaduras manuales, 10% soldaduras automáticas?			
39.10.3	Diseño de bridas, uniones y válvulas. ¿cuando se utilicen bridas, uniones o válvulas, las mismas son de diseño higiénico o sanitario? ¿Se realizan controles apropiados para garantizar que se usan los sellos y diafragmas correctos y que están ajustados y ajustados correctamente? ¿Las conexiones roscadas son evitadas?			

39.10.4	Documentación. ¿Todos los componentes del sistema están completamente documentados y respaldados por copias originales o certificadas de los certificados de materiales?			
39.10.5	Materiales. ¿La elección del material tiene en cuenta el método de sanitización previsto?			
39.11	¿Alguno de los materiales que entran en contacto con WPU contiene sustancias químicas que serán extraídas por el agua?			
39.12	¿Los plásticos no son tóxicos y son compatibles con todos los productos químicos utilizados?			
39.13	¿Son fabricados con materiales que al menos cumplen con los estándares mínimos de calidad alimentaria?			
39.14	¿Sus características químicas y biológicas cumplen con las especificaciones o recomendaciones de la farmacopea?			
39.15	¿Se toman precauciones para definir los límites operacionales para las áreas donde se reduce la circulación del agua y no se puede lograr un flujo turbulento?			
39.16	¿Está definido el caudal mínimo y los volúmenes de cambio?			
SISTEMAS DE SANITIZACIÓN Y CONTROL DE BIOCARGA				
39.17	¿ Los equipos de tratamiento de agua, almacenamiento y distribución utilizados para BPW, BHPW y BWFI están provistos de características para controlar la proliferación de organismos microbiológicos durante el uso normal, así como técnicas para sanitizar el sistema después de la intervención para mantenimiento o modificación?			
39.18	¿Las técnicas empleadas son considerarse durante el diseño del sistema y se toman en cuenta la interdependencia entre los materiales y las técnicas de sanitización?			
39.19	¿cuando se requieren temperaturas más bajas (<65 °C) debido a los procesos de tratamiento del agua empleados o los requisitos de temperatura para el agua en uso, se toman precauciones especiales para prevenir la entrada y proliferación de contaminantes microbiológicos?			
REQUISITOS DEL RECIPIENTE O TANQUE DE ALMACENAMIENTO				
39.20	¿La capacidad del recipiente de almacenamiento es determinado sobre la base de los siguientes requisitos?:			
39.20.1	Es necesario proporcionar una capacidad intermedia de almacenamiento entre la tasa de generación estacionaria del equipo de tratamiento de agua y la demanda simultánea potencialmente variable de los puntos de uso			
39.20.2	El equipo de tratamiento de agua opera de manera continua durante períodos significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que se producen cuando el equipo enciende y apaga con demasiada frecuencia			

39.20.3	La capacidad es suficiente para proporcionar capacidad de reserva a corto plazo en caso de falla del equipo de tratamiento de agua o incapacidad para producir agua debido a un ciclo de saneamiento o regeneración. Al determinar el tamaño de dicha capacidad de reserva, es considerado proporcionar suficiente agua para completar un lote de proceso, sesión de trabajo, rotación de tanques por recirculación para minimizar el estancamiento u otro período lógico de demanda.			
39.21	¿Es tomado en cuenta para el control eficiente de la contaminación, lo que se detalla a continuación?:			
39.21.1	El uso de dispositivos de pulverización o distribuidores es considerado en los sistemas de almacenamiento para humedecer las superficies durante el funcionamiento normal, la sanitización química y/o térmico			
39.21.2	Las boquillas dentro de los recipientes de almacenamiento son configurados para evitar zonas muertas donde pueda albergarse contaminación microbiológica			
39.21.3	Los filtros de ventilación se instalan en los recipientes de almacenamiento para permitir la fluctuación del nivel interno de líquido. Los filtros retienen a las bacterias, son hidrofóbicos e idealmente están configurados para permitir la prueba de integridad in situ. El uso de filtros de ventilación climatizados son considerados para el almacenamiento a altas temperaturas o sistemas que utilizan sanitización térmica periódica para evitar la condensación dentro de la matriz del filtro			
39.21.4	cuando se proporcionen válvulas liberadoras de presión y discos de ruptura en los recipientes de almacenamiento para protegerlos de una presurización insuficiente o excesiva, estos dispositivos son de diseño sanitario. Los discos de ruptura están provistos de indicadores de ruptura externos para garantizar que se detecte la pérdida de la integridad del sistema			
REQUISITOS DE LA TUBERÍA PARA DISTRIBUCIÓN DE AGUA				
39.22	¿La distribución de BPW, BHPW y BWFI se logra utilizando un circuito de tubería de circulación continua?			
39.23	¿Se controla la proliferación de contaminantes dentro del tanque de almacenamiento y el circuito de distribución?			
39.24	¿Se proporciona una buena justificación para usar un sistema de una sola vía sin recirculación?			
39.25	¿cuando se emplean intercambiadores de calor para calentar o enfriar la WPU dentro de un sistema, se toman precauciones para evitar que el calentamiento o enfriamiento contamine el agua?			
39.26	¿Se consideran los tipos más seguros de intercambiadores de calor, como los doble placa, tubería doble placa o carcasa y tubo?			

39.27	¿cuando se usen intercambiadores de calor, se disponen en circuitos o subcircuitos del sistema que circulan continuamente para evitar el agua estática inaceptable en los sistemas?			
39.28	¿cuando la temperatura se reduce con fines de procesamiento, la reducción ocurre durante el tiempo mínimo necesario?			
39.29	¿Los ciclos de enfriamiento y su duración son probados satisfactoriamente durante la calificación del sistema?			
39.30	¿Las bombas de circulación tienen un diseño sanitario con sellos apropiados que eviten la contaminación del sistema?			
39.31	¿Cuando se proporcionen bombas de reserva, se configuran o administran para evitar zonas muertas atrapadas dentro del sistema?			
39.32	¿Se toma en cuenta la prevención de la contaminación en los sistemas donde se utilizan sistemas de bomba paralelos?			
39.33	¿Los sistemas de purificación de agua se sanitizan utilizando procedimientos de sanitización química o térmica según corresponda (producción y distribución)?			
39.34	¿El procedimiento y las condiciones utilizadas (como los tiempos y las temperaturas) son los adecuados?			
39.35	¿Se usan las siguientes ténicas de control, solas o en combinación?:			
39.5.1	Mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro de los sistemas de distribución de agua reduce la propensión a la formación de biofilms			
39.5.2	Diseño del sistema garantiza la longitud de tubería más corta posible			
39.5.3	Para los sistemas a temperatura ambiente, las tuberías se aíslan de las tuberías calientes adyacentes			
39.5.4	En la instalación de las tuberías se minimiza la existencia de terminaciones o tramos muertos (en inglés deadlegs) mediante un diseño apropiado, y como guía no se excede el triple del diámetro de rama medido desde la pared de la tubería de diamétro interno (ID) hasta la línea central de la válvula de punto de uso donde existe un potencial de estancamiento			
39.5.5	Los indicadores de presión se separan del sistema mediante membranas			
39.5.6	Se usan válvulas de diafragma de modelo sanitario			
39.5.7	Las tuberías para los sistemas sanitizados con vapor están inclinadas y permiten el drenaje			
39.5.8	Se usan válvulas de diafragma de modelo sanitario			

39.5.9	El crecimiento microbiano se inhibe por los métodos como: Fuentes de radiación ultravioleta dentro de las tuberías, Mantenimiento del sistema a altas temperaturas (más de 65 ° C), sanitización del sistema periódicamente usando agua caliente (temperatura de guía> 70 ° C), sanitización el sistema periódicamente usando agua caliente sobrecalentada o vapor limpio, sanitización química de rutina utilizando ozono u otros agentes químicos adecuados			
40	**CONSIDERACIONES OPERACIONALES "START UP-INICIO" Y "COMMISSIONING-PUESTA EN MARCHA" DE LOS SISTEMAS DE AGUA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
40.1	¿Para la validad de los sistemas de agua se realiza un comisionamiento (puesto en marcha) y una calificación planificada, bien definida, exitosa y bien documentada?			
40.2	¿El comisionamiento (puesto en marcha) incluye el ajuste de trabajo, la configuración del sistema, los controles, el ajuste del circuito y el registro de todos los parámetros de rendimiento del sistema?			
40.3	¿Si se pretende usar o referirse a datos del comisionamiento dentro del trabajo de validación, entonces la calidad del trabajo del comisionamiento y los datos y la documentación asociados son proporcionales a los requisitos del plan de validación?			
	CALIFICACIÓN			
40.4	¿Los sistemas WPU, BPW, BHPW y BWFI son calificados?			
40.5	¿La calificación sigue con la calificación de diseño (sus siglas en inglés DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ) de una validación convencional?			
40.6	¿Se utiliza una calificación de desempeño (PQ) para que los sistemas de WPU demuestren su rendimiento consistente y confiable?			
40.7	¿Se utiliza un enfoque trifásico para satisfacer el objetivo de probar la confiabilidad y robustez del sistema en servicio durante un período prolongado?			
40.8	¿Las pruebas en la fuente de agua se incluyen dentro del programa de validación y se continúan como parte del monitoreo de rutina?			
	Fase 1			
	¿Durante este período (2 semanas - muestreo diario del agua de alimentación), el sistema opera continuamente sin falla o desviación del rendimiento?			
	¿Las siguientes actividades se incluyen en el enfoque de prueba?:			
	Realizar pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo con un plan definido			
	Muestrear o monitorear continuamente el agua de alimentación entrante diariamente para verificar su calidad			

40.9	Muestrear o monitorear continuamente después de cada paso en el proceso de purificación			
	Muestrear o monitorear continuamente en cada punto de uso y en otros puntos de muestra definidos			
	Desarrollar rangos de operación apropiados			
	Desarrollar y finalizar los procedimientos de operación, limpieza, sanitización y mantenimiento			
	Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida			
	Usar y perfeccionar los procedimientos operativos estándar (sus siglas en inglés SOPs) de operación, mantenimiento, sanitización y resolución de problemas			
	Verificar los niveles de alerta provisionales			
	Desarrollar y perfeccionar el procedimiento para las fallas de prueba			
40.10	Fase 2			
	¿Se emplea otro período de prueba de dos semanas más para realizar un monitoreo intensivo adicional mientras se implementan todos los SOPs perfeccionados después de la finalización satisfactoria de la fase 1?			
	¿El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que en la fase 1?			
	¿El enfoque del estudio comprende?:			
40.10.1	Demostrar que la operación es consistente dentro de los rangos establecidos			
40.10.2	Demostrar que la producción y la entrega de agua es consistente con la cantidad y calidad requeridas cuando el sistema se opera de acuerdo con los SOPs			
40.11	Fase 3			
	¿Se ejecuta durante un año después de la finalización satisfactoria de la fase 2?			
	¿Los objetivos de este tipo de estudio incluye?:			
40.11.1	Demostrar un rendimiento confiable durante un período prolongado			
40.11.2	Garantizar que se evalúen las variaciones estacionales			
40.11.3	¿La ubicación de muestro, las frecuencias de muestreo y las pruebas se realizan conforme al patrón de rutina normal según los procedimientos establecidos probados durante las fases 1 y 2?			
MONITOREO CONTINUO DEL SISTEMA				
40.12	¿Después de completar la fase 3 del programa de calificación para el sistema WPU, se realiza una revisión del sistema?			
40.13	¿Después de esta revisión, se establece un plan de monitoreo de rutina basado en los resultados de la fase 3?			
40.14	¿El monitoreo incluye una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarma apropiadamente calificados) para el monitoreo de parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total, y ensayos realizados en muestras fuera de la línea para atributos físicos, químicos y microbiológicos?			

40.15	¿Las muestras fuera de línea son tomadas de puntos de uso o puntos de muestreo específicos donde los puntos de uso no pueden ser muestreados?			
40.16	¿Todas las muestras de agua se toman usando la misma metodología que se detalla en los procedimientos de producción?			
40.17	¿Existe un procedimiento adecuado de enjuague y drenaje en su lugar?			
40.18	¿Las pruebas se llevan a cabo para garantizar que se cumplan las especificaciones de la farmacopea aprobada y con las especificaciones de la compañía?			
40.19	¿Los datos de monitoreo están sujetos a análisis de tendencias (la tendencia normalmente debe estar entre ±2 sigma)?			
40.20	¿Se establecen niveles adecuados de alerta y acción basados en datos históricos reportados?			
40.21	¿ Cualquier tendencia que exceda con frecuencia los límites de alerta desencadena una investigación exhaustiva de la causa raíz, seguida de las acciones correctivas apropiadas?			
MANTENIMIENTO DE SISTEMAS DE AGUA				
40.22	¿Los sistemas WPU se mantienen de acuerdo con un programa de mantenimiento controlado y documentado?			
40.23	¿El programa de mantenimiento utilizado toma en consideración lo siguiente?:			
40.23.1	Frecuencia definida para los elementos del sistema			
40.23.2	El programa de calibración			
40.23.3	SOPs para tareas específicas			
40.23.4	Control de repuestos aprobados			
40.23.5	Establecer un plan de mantenimiento e instrucciones claras			
40.23.6	Revisión y aprobación de los sistemas para uso al finalizar el trabajo			
40.23.7	Registro y revisión de problemas y fallas durante el mantenimiento			
REVISIONES DEL SISTEMA				
40.24	¿Los sistemas WPU (BPW, BHPW y BWFI) se revisan a intervalos regulares apropiados?			
40.25	¿El equipo de revisión comprende representantes de ingeniería, control de calidad, microbiología, operaciones y mantenimiento?			
40.26	¿La revisión considera los siguientes puntos?:			
40.26.1	Cambios realizados desde la última revisión			
40.26.2	Desempeño del sistema			
40.26.3	Confiabilidad			
40.26.4	Tendencias de calidad			
40.26.5	Eventos de falla			
40.26.6	Investigaciones			
40.26.7	Resultados fuera de especificaciones del monitoreo			

40.26.8	Cambios a la instalación			
40.26.9	Documentación de instalación actualizada			
40.26.10	Libros de registro			
40.26.11	El estado del listado actual de procedimientos (SOPs)			
40.27	¿Para sistemas nuevos o sistemas que muestran inestabilidad o falta de fiabilidad, también se revisa lo siguiente?:			
40.27.1	Necesidad de investigación			
40.27.2	Acciones correctivas y acciones preventivas (sus siglas en inglés CAPA)			
40.27.3	Calificación (DQ, prueba de aceptación de fábrica (sus siglas en inglés FAT), IQ, prueba de aceptación del sitio (SAT), OQ, PQ) o documentos de verificación equivalentes, y fases de supervisión del sistema			
41	**INSPECCIONES DE SISTEMAS DE AGUA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
41.1	¿Se realizan auditorías de rutina y autoinspección de los sistemas de agua establecidos?			
41.2	¿Se realiza un recorrido por la planta de generación de agua y las tuberías visibles (incluidos los puntos de uso) para garantizar que el sistema esté diseñado, instalado y mantenido adecuadamente (por ejemplo: Que no haya fugas y que el sistema coincida con el diagrama de tubería e instrumentación o el trazado (P&ID)?			
41.3	¿Para realizar una inspección o auditoría del sistema WPU se toma en consideración los siguientes puntos y secuencia lógica?:			
41.3.1	Un diagrama actualizado del sistema de agua que muestra todos los equipos en el sistema desde la entrada hasta los puntos de uso junto con los puntos de muestreo y sus designaciones			
41.3.2	Diagramas de tuberías aprobados (por ejemplo, ortográficos y/o isométricos)			
41.3.3	Un plan de muestreo y monitoreo con un diagrama de todos los puntos de muestreo			
41.3.4	El establecimiento de alertas en el monitoreo y niveles de acción			
41.3.5	Resultados del monitoreo de y evaluación de tendencias			
41.3.6	Inspección de la última revisión anual del sistema			
41.3.7	Revisión de cualquier cambio realizado en el sistema desde la última auditoría y una verificación de que el control de cambios ha sido implementado			
41.3.8	Revisión de las desviaciones registradas y su investigación			
41.3.9	Inspección general del sistema por estado y condición			
41.3.10	Revisión de registros de mantenimiento, falla y reparación			
41.3.11	Control de la calibración y estandarización de instrumentos críticos			

SECCIÓN V				
42	**BPM PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN SUSTANCIAS PELIGROSAS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
42.1	¿Las instalaciones están diseñadas y operan de acuerdo a los principios de BPM?			
42.2	¿La fabricación de productos que contienen sustancias peligrosas se realizan en instalaciones independientes, dedicadas y autónomas?			
42.3	¿La separación de las instalaciones adyacentes y el uso compartido de servicios comunes se determinó mediante una evaluación de riesgos?			
EVALUACIÓN DEL RIESGO				
42.4	¿Las evaluaciones de riesgos se llevan a cabo para determinar los riesgos potenciales para los operadores y el medio ambiente?			
42.5	¿La evaluación de riesgos determina qué fases de la producción del producto y los ciclos de control, cumplen con los requisitos de estas pautas?			
42.6	¿Las evaluaciones de riesgos aplicables al medio ambiente incluyen la contaminación del aire y la contaminación por efluentes líquidos?			
42.7	¿Los datos toxicológicos disponibles, como los niveles permisibles de exposición ocupacional (OEL) para el producto, se toman en cuenta al realizar la evaluación de riesgos?			
42.8	¿Se protege a los productos contra la contaminación y la contaminación cruzada?			
EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL Y SISTEMAS DE AIRE RESPIRABLE				
42.9	¿El equipo de protección personal se encuentra disponible?			
42.10	¿El personal se encuentra debidamente capacitado y evaluado en el uso de los sistemas de aire respirable?			
42.11	¿El traje protector incluye una máscara protectora para el sistema de aire respirable?			
42.12	¿Se realiza una última filtración con un filtro HEPA clasificado como filtro H13 según EN 1822 (norma europea)?			
42.13	¿Existe un sistema de respaldo para el suministro de aire, en caso de que el sistema principal falle?			
42.14	¿El cambio del suministro normal al suministro de respaldo es automático?			
42.15	¿El sistema de suministro de aire cuenta con un sistema de monitoreo?			
42.16	¿El sistema de suministro de aire cuenta con un sistema de señales y alarmas? Tales como:			
42.16.1	a. falla del suministro principal de aire			
42.16.2	b. temperatura fuera de especificación (OOS)			
42.16.3	c. humedad OOS			
42.16.4	d. dióxido de carbono (CO2) OOS			
42.16.5	e. monóxido de carbono (CO) OOS			

42.16.6	f. dióxido de azufre (SO2) OOS			
42.16.7	En caso de suministrar el aire a través de un sistema central, ¿la tubería es de acero inoxidable?			
PROTECCIÓN DEL MEDIO AMBIENTE				
42.17	¿La atmósfera externa y el público en las cercanías de la instalación están protegidos de posibles daños por sustancias peligrosas?			
42.18	En caso de realizar descarga de efluente, ¿el efluente líquido es tratado antes de ser descargado a un drenaje municipal?			
DISEÑO DE LA INSTALACIÓN				
42.19	¿El diseño y construcción de las instalaciones, evitan la entrada o salida de contaminantes?			
42.20	¿Los vestuarios tienen lockers y asientos?			
42.21	¿Las instalaciones en el lado de salida cuentan con duchas para los operadores?			
42.22	¿Las instalaciones están dispuestas y diseñadas para facilitar las cascadas de presión y la contención requeridas?			
42.23	¿Las instalaciones y el equipo, están diseñados e instaladas adecuadamente para facilitar la limpieza y la descontaminación?			
42.24	¿Los planos de las instalaciones describen el flujo de personas y productos?			
42.25	¿Los planos describen los sistemas de ventilación, indicando entradas y salidas?			
42.26	¿La instalación no posee fugas de aire a través de techos, grietas o áreas de servicio?			
SISTEMAS DE TRATAMIENTO DE AIRE				
42.27	¿El sistema está diseñado e instalado para mantener y garantizar la protección del producto, el personal y el medioambiente?			
42.28	¿Los principios de dirección del flujo de aire, estándares de filtración de aire, temperatura, humedad y parámetros relacionados cumplen con los requisitos mínimos establecidos por la OMS?			
42.29	Las instalaciones y locales que manejan de sustancias peligrosas cumple con:			
42.29.1	a. No existe ventilación directa del aire hacia el exterior			
42.29.2	b. El aire acondicionado o la ventilación genera una presión negativa con respecto al exterior			
42.29.3	c. Sistemas apropiados de alarma de presión de aire			
42.29.4	d. El arranque y la parada del ventilador de aire de suministro y escape se sincronizan de manera que las instalaciones permanezcan a una presión negativa durante el arranque y el apagado			
42.29.5	e. La cascada de presión de aire dentro de la instalación cumple con los requisitos de la cascada de presión farmacéutica normal con respecto a la protección del producto, la contención del polvo y la protección del personal			

42.29.6	f. Se indica visualmente del estado de las presiones de cada una de las habitaciones.			
42.29.7	g. El aire es expulsado al exterior a través de filtros HEPA y no recircula, excepto en la misma área			
42.29.8	h. El aire de escape o el aire de retorno se filtra a través de una caja de filtro de cambio seguro o de bolsa de salida			
42.29.9	i. Los vestuarios se suministran con aire filtrado con el mismo estándar que para el área de trabajo a la que sirven			
42.29.10	j. Los airlocks, escotillas de paso, etc., suministran y extraen aire para proporcionar la cascada de presión de aire necesaria y la contención			
42.29.11	k. Los operadores que abandonan el área de contención deben pasar por un sistema de descontaminación			
42.30	¿Los filtros HEPA en el sistema de suministro de aire están montados en forma terminal para brindar protección contra la contaminación cruzada de retorno en caso de una falla en el flujo de aire de suministro?			
42.31	¿Cuentan con un medio de contención y protección del operador?			
42.32	¿Existe una descripción del sistema que incluya dibujos esquemáticos que detallen los filtros y sus especificaciones, la cantidad de cambios de aire por hora, los gradientes de presión, las clases de sala blanca y las especificaciones relacionadas?			
42.33	¿Existe una indicación de los gradientes de presión que se controlan mediante indicadores de presión digitales o analógicos?			
42.34	¿Cuenta con un suministro de energía de emergencia?			
UNIDADES DE TRATAMIENTO DE AIRE				
42.35	¿Las unidades de tratamiento de aire (UTA) que suministran aire a la instalación cumplen con los requisitos de la AHU, tal como se detalla en Aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos?			
42.36	¿La decisión de usar aire de retorno o aire recirculado se tomó en base a una evaluación de riesgos?			
42.37	¿Se usan principios de gestión de riesgos para abordar el potencial de contaminación cruzada cuando se utilizan ruedas de energía?			
42.38	¿Si el aire de retorno recircula, ¿se pasa por un sistema de filtración antes de volver a introducirse en el suministro AHU?			
42.39	¿El aire de retorno pasa a través de dos juegos de filtros HEPA en serie?			
42.40	¿El arranque y la detención de los ventiladores de aire de suministro y de escape, y los ventiladores del sistema asociados, están sincronizados de manera que las instalaciones conserven su presión de diseño y las relaciones de flujo durante el arranque y el apagado?			
42.41	¿El procesamiento se detiene cuando los ventiladores no se encuentran en funcionamiento?			
CAJAS DE FILTRO DE CAMBIO SEGURO				

42.42	¿Las cajas de filtro de cambio seguro o de bolsa en bolsa están diseñadas adecuadamente para proporcionar protección al operador y evitar que el polvo de los filtros entre en la atmósfera cuando se cambian los filtros?			
42.43	¿Los filtros finales en la unidad de cambio seguro son filtros HEPA con al menos una clasificación H13?			
42.44	¿Los filtros de pre-filtración son removibles mediante el método de bolsa en bolsa?			
42.45	¿Todos los bancos de filtros están provistos de medidores de indicación diferencial de presión para indicar la carga de polvo del filtro y la vida útil restante de los filtros?			
42.46	¿Las conexiones de los tubos en la carcasa del filtro están provistas de llaves de paso, para una extracción o calibración segura de los medidores?			
42.47	¿El monitoreo de los filtros se realiza en intervalos regulares para evitar la carga excesiva del filtro?			
42.48	¿Se proporciona un sistema de amortiguación de derivación para que el aire pueda circular a través de los filtros HEPA, mientras que los puertos de escaneo están abiertos?			
42.49	¿Se usa un sistema de ventilador de refuerzo independiente, con amortiguadores de cierre apropiados?			
42.50	¿Todos los sistemas de escape de la instalación, incluidos los sistemas de extracción de polvo, el sistema de vacío de escape, el secador del lecho fluidizado y el escape de la bandeja de recubrimiento, pasan a través de cajas de filtros de cambio seguros antes de ser expulsados a la atmósfera?			
42.51	¿Todos los puntos de escape fuera del edificio están ubicados lo más lejos posible de los puntos de entrada de aire?			
42.52	¿Todos los puntos de salida están a un nivel alto para minimizar la posibilidad de reentrada de aire de escape?			
42.53	¿Cuenta con un colector de polvo o una cámara de bolsas?			
42.54	¿Cuenta con aspiradoras portátiles y colectores de polvo portátiles equipados con filtros H13 HEPA?			
42.55	¿El personal cuenta con un equipo de protección personal adecuado?			
42.56	¿Se cuenta con registros de la eliminación segura de todos los filtros y el polvo contaminados?			
SISTEMAS DE DESCONTAMIMACIÓN PERSONAL				
42.57	¿Cuenta con ducha de aire / ducha de niebla / ducha de agua o algún dispositivo apropiado, se debe evitar que los contaminantes salgan de la instalación en las prendas del personal?			
42.58	¿La filtración del aire suministrado y del aire de retorno o escape cumple con los mismos estándares de filtración que se utilizan en las instalaciones de fabricación?			
42.59	¿El personal se cambia a prendas limpias después de haberse duchado?			
TRATAMIENTO DEL EFLUENTE				

42.60	¿El efluente de los desechos líquidos y sólidos se maneja de tal manera que no presente un riesgo de contaminación para el producto, el personal o el medio ambiente?			
42.61	¿Todos los efluentes son desechados de manera segura?			
42.62	¿Los medios de eliminación de los efluentes, son documentados?			
42.63	En caso de usar contratistas externos para la eliminación del efluente, ¿cuentan con la certificación que les autorice a manipular y tratar los productos peligrosos?			
MANTENIMIENTO				
42.64	¿ Se realiza mantenimiento regular, para asegurar que todos los parámetros permanezcan dentro de las tolerancias especificadas?			
CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN				
42.65	¿La calificación y validación del sistema se lleva a cabo como se describe en otras directrices de la OMS?			
SECCIÓN VI				
43	**CALEFACCIÓN, VENTILACIÓN Y SISTEMAS DE AIRE ACONDICIONADO PARA FORMAS FARMACÉUTICAS NO ESTÉRILES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
43.1	¿La prevención de la contaminación y la contaminación cruzada es una consideración esencial del diseño del sistema HVAC?			
43.2	¿La temperatura, la humedad relativa y la ventilación son apropiadas?			
PROTECCIÓN-PRODUCTOS Y PERSONAL				
43.3	¿En las áreas para la fabricación, los materiales de partida y productos farmacéuticos, utensilios, materiales de embalaje primario y equipos están expuestos al medio ambiente?			
43.4	¿Las áreas antes mencionadas se definen como "áreas limpias", "zonas limpias", "áreas controladas" o "salas limpias"?			
43.5	¿El tiempo de limpieza fue determinado a través de una validación?			
43.6	¿Los materiales y productos están protegidos de la contaminación y la contaminación cruzada durante todas las etapas de fabricación?			
43.7	¿Se controlan los contaminantes transportados por el aire mediante ventilación y filtraciones efectivas?			
43.8	¿Los contaminantes externos se eliminan mediante filtración del suministro de aire?			
43.9	¿Los contaminantes internos son controlados en la habitación?			
43.10	¿Son considerados parámetros críticos, las partículas suspendidas en el aire y el grado de filtración?			
43.11	¿El nivel de protección y limpieza del aire para las diferentes áreas está determinado de acuerdo con el producto que se fabrica, el proceso que se utiliza y la susceptibilidad del producto a la degradación?			
PROTECCIÓN-FILTRACIÓN DE AIRE				

43.12	¿Se efectúa una pre-filtración del aire suministrado a las diferentes áreas?			
	¿Los materiales para los componentes de un sistema HVAC son seleccionados con cuidado para que no se conviertan en una fuente de contaminación?			
	¿Los flujos de aire están planificados en conjunto con las ubicaciones del operador?			
	¿Los componentes de distribución de aire de HVAC están diseñados, instalados y ubicados para evitar que los contaminantes generados dentro de la habitación se dispersen?			
FLUJO DE AIRE UNIDIRECCIONAL				
43.13	¿La velocidad del flujo unidireccional no interrumpe la sensibilidad de las balanzas en las áreas de pesaje?			
43.14	¿La posición en la que se encuentra el operador en relación con la fuente de liberación de polvo y flujo de aire garantiza que el operador no se encuentre en el camino de un flujo de aire que podría conducir a la contaminación del producto?			
43.15	¿Se mantiene de acuerdo a un SOP el sistema diseñado para operadores y procesos?			
43.16	¿No existe obstrucciones en el camino de una corriente de aire de flujo unidireccional que pueda causar que el operador se exponga al polvo?			
43.17	¿Cuenta con un flujo de aire unidireccional, vertical u horizontal?			
43.18	¿Cuenta con un patrón de flujo de aire apropiado para proporcionar la mejor protección?			
INFILTRACIÓN				
43.19	¿Las instalaciones de fabricación mantienen una presión positiva en relación con el exterior, para limitar la entrada de contaminantes?			
	¿Las zonas de presión negativa están encapsuladas por las áreas circundantes con suministros de aire limpio, de modo que solo el aire limpio pueda infiltrarse en la zona controlada?			
CONTAMINACIÓN CRUZADA				
43.20	En caso de fabricar diferentes productos al mismo tiempo, en diferentes áreas o cubículos, ¿se toman las medidas para garantizar que el polvo no se pueda mover de un cubículo a otro?			
43.21	¿El corredor se mantiene a una presión más alta que los cubículos?			
43.22	¿Los cubículos se mantienen a una presión más alta que la presión atmosférica?			
43.23	¿La presión y la dirección del flujo de aire son apropiados para el producto y el método de procesamiento utilizado?			
43.24	¿La presión para cada instalación es evaluada individualmente de acuerdo con el producto manejado y el nivel de protección requerido?			
CONCEPTO DIFERENCIAL DE PRESIÓN				

43.25	¿El diferencial de alta presión entre las zonas limpias y menos limpias se genera por fugas a través de los huecos de las puertas cerradas al cubículo?			
43.26	¿La diferencia de presión garantiza la contención y la prevención de la inversión de flujo?			
43.27	¿El diferencial de presión entre habitaciones adyacentes es considerado un parámetro crítico?			
43.28	¿Los dispositivos de control y monitoreo de la presión utilizados son calibrados y calificados?			
43.29	¿Se registra el cumplimiento de las especificaciones regularmente?			
43.30	¿Los dispositivos de control de presión están vinculados a un sistema de alarma establecido de acuerdo con los niveles determinados por un análisis de riesgo?			
43.31	¿Los sistemas de extracción de polvo central están interconectados con los sistemas de manejo de aire apropiados, para garantizar que funcionen simultáneamente?			
43.32	¿Se debe evitar el diferencial de presión de la sala entre cubículos adyacentes, que están unidos por conductos comunes de extracción de polvo?			
43.33	¿El aire no fluye a través de los conductos de extracción de polvo o retorna a los conductos de aire de la habitación con la presión más alta a la sala con la presión más baja?			
43.34	¿Los sistemas están diseñados para evitar que el polvo retroceda en la dirección opuesta en caso de falla del componente o falla del flujo de aire?			
43.35	¿La indicación de presión de la habitación es análoga?			
43.36	¿La indicación de presión de la habitación es digital?			
43.37	¿La indicación de presión de la habitación se representa como diferenciales de presión?			
43.38	¿La indicación de presión de la habitación se representa como presiones absolutas?			
CONCEPTO DE BARRERA FÍSICA				
43.39	cuando corresponda, ¿se utiliza una barrera impermeable para evitar la contaminación cruzada entre dos zonas?			
TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA				
43.40	¿Las temperaturas de la habitación son controladas?			
43.41	¿Las temperaturas de la habitación son registradas?			
43.42	¿La humedad relativa de la habitación es controlada?			
43.43	¿La humedad relativa de la habitación es registrada?			
43.44	¿Las temperaturas máximas y mínimas de la habitación son apropiadas?			
43.45	¿La humedad relativa de la habitación es apropiada?			
43.46	En caso que los cubículos o suites en los que se procesan productos requieren una humedad relativa baja, ¿cuentan con paredes y techos bien sellados?			
43.47	¿Se toman precauciones para evitar la migración de humedad que aumenta la carga en el sistema HVAC?			
43.48	¿Se realiza deshumidificación del ambiente?			

43.49	En caso de realizar deshumidificación del ambiente, ¿se usa medios de enfriamiento apropiados para la deshumidificación?			
43.50	¿Se evitan los humidificadores?, ya que pueden convertirse en una fuente de contaminación			
43.51	¿Los sistemas de humidificación se encuentran bien drenados?			
43.52	¿No se acumula el condensado en los sistemas de tratamiento de aire?			
43.53	¿No se utilizan otros aparatos de humidificación?			
43.54	¿Los filtros de aire no se encuentran instalados inmediatamente abajo de los humidificadores?			
43.55	¿Las superficies frías se encuentran aisladas, con el fin de evitar la condensación dentro del área limpia o en los componentes de manejo de aire?			
CONTROL DE POLVO				
43.56	En caso que aplique, ¿la contaminación de polvo o vapor se eliminan en la fuente?			
43.57	¿Los conductos de extracción de polvo cuentan con la velocidad de transferencia suficiente para garantizar que el polvo se arrastre y no se deposite en los conductos?			
43.58	¿Se realizan controles periódicos para asegurar que no haya acumulaciones de polvo en los conductos?			
	¿Se determina la velocidad de transferencia requerida?			
43.59	¿La dirección del flujo de aire garantiza que el operador no contamine el producto, y que el producto no ponga en riesgo al operador?			
	¿Se usa un flujo de aire direccional general para ayudar a eliminar el polvo y los vapores del local?			
43.60	cuando se trata de productos particularmente dañinos, ¿se manipula los productos con guantes o se usa tecnología aislante de barrera?			
PROTECCIÓN DEL AMBIENTE-POLVO EN EL AIRE DE SALIDA				
43.61	¿Los puntos de descarga de aire en los equipos e instalaciones farmacéuticas están provistos de una filtración adecuada para evitar la contaminación del aire ambiente?			
43.62	¿No existe interrupción del flujo de aire durante una producción?			
43.63	¿Se determina la calidad del aire de escape para ver si la eficiencia de filtración es la adecuada?			
PROTECCIÓN DEL AMBIENTE-ELIMINACIÓN DE VAPORES				
43.64	¿El vapor se extrae en el punto de generación?			
43.65	¿Los sistemas para control de humos, polvo y efluente están diseñados, instalados y operados de tal manera que no se conviertan en posibles fuentes de contaminación o contaminación cruzada?			
43.66	¿Los humos se eliminan por medio de depuradores húmedos o depuradores químicos secos?			
43.67	¿Se conoce el tipo y la cantidad de los vapores a eliminar, que permite que se determinen los medios de filtro apropiados, así como el volumen de los medios?			

DISEÑO DE SISTEMAS Y COMPONENTES				
43.68	Dependiendo de las características del producto y de la carga de polvo, ¿se cuenta con filtros en las salidas de aire de retorno o en los conductos de aire de retorno?			
DISEÑO DE SISTEMAS Y COMPONENTES HVAC - SISTEMA DE RECIRCULACIÓN				
43.69	No existe riesgo de contaminación o contaminación cruzada debido a la recirculación de aire?			
43.70	¿Los filtros HEPA cuentan con una clasificación EN 1822 de H13?			
	¿Los filtros HEPA se encuentran ubicados en la unidad de tratamiento de aire?			
	¿Los filtros HEPA se encuentran colocados en forma terminal?			
43.71	¿El aire que contiene polvo de procesos altamente tóxicos y/o solventes o vapores inflamables no recircula en el sistema HVAC?			
DISEÑO DE SISTEMAS Y COMPONENTES HVAC - SISTEMA COMPLETOS DE AIRE FRESCO				
43.72	¿Se evita la recirculación de aire con contaminantes?			
43.73	En caso utilizar ruedas de recuperación de energía, ¿éstas fueron sometidas a una evaluación para determinar si existe algún riesgo de contaminación cruzada?			
43.74	¿Se evitan las fugas de aire entre el aire de suministro y el aire de escape cuando pasa a través de la rueda?			
DISEÑO DE SISTEMAS Y COMPONENTES HVAC - COMPONENTES ADICIONALES DEL SISTEMA				
43.75	Se consideran los posibles componentes adicionales que pueden requerirse para la manipulación del aire según las condiciones climáticas y las ubicaciones, tales como:			
43.75.1	a. escarcha se enrolla en entradas de aire fresco en climas muy fríos para precalentar el aire			
43.75.2	b. recalentadores para control de humedad			
43.75.3	c. dispositivos de control automático de volumen de aire			
43.75.4	d. atenuadores de sonido			
43.75.5	e. eliminadores de nieve, para evitar que la nieve entre en las entradas de aire y bloquee el flujo de aire			
43.75.6	f. eliminadores de polvo en las entradas de aire en lugares áridos y polvorientos			
43.75.7	g. eliminadores de humedad en áreas húmedas con alta precipitación			
43.75.8	h. bobinas de pre-refrigeración de aire fresco para climas muy cálidos o húmedos			
PUESTA EN MARCHA, CALIFICACIÓN Y MANTENIMIENTO - PUESTA EN MARCHA				
43.76	¿La puesta en marcha incluye la configuración, el equilibrio, el ajuste y la prueba de todo el sistema HVAC?			
43.77	¿Los registros de instalación del sistema proporcionan evidencia documentada de todas las capacidades medidas del sistema?			
43.78	¿Los criterios de aceptación están establecidos para todos los parámetros del sistema?			
	¿Los datos medidos están dentro del criterio de aceptación?			

	¿Las tolerancias aceptables para todos los parámetros del sistema están especificadas antes de comenzar la instalación física?			
43.79	¿El personal está capacitado después de la instalación del sistema?			
43.80	¿La capacitación del personal incluye la operación y el mantenimiento del sistema?			
PUESTA EN MARCHA, CALIFICACIÓN Y MANTENIMIENTO - CALIFICACIÓN				
43.81	¿La calificación del sistema HVAC se describe en un plan maestro de validación (VMP)?			
	¿La calificación del sistema HVAC define la naturaleza y el alcance de las pruebas y los procedimientos y protocolos de prueba que se deben seguir?			
43.82	¿Las etapas de la calificación del sistema HVAC incluyen DQ, IQ, OQ y PQ?			
43.83	¿Los parámetros críticos y no críticos se determinan por medio de un análisis de riesgos?			
43.84	¿Se considera un parámetro crítico, a cualquier parámetro que pueda afectar la calidad del producto farmacéutico, o un componente de impacto directo?			
43.85	¿Todos los parámetros críticos se incluyen en el proceso de calificación?			
43.86	¿Los sistemas y componentes no críticos están sujetos a GEP?			
43.87	¿Las condiciones de diseño, rangos de operación normales, rango de operación y límites de alerta y acción se encuentran definidas?			
43.88	Los parámetros típicos del sistema HVAC que deben ser calificados, incluyen:			
43.88.1	a. temperatura			
43.88.2	b. humedad relativa			
43.88.3	c. suministrar cantidades de aire para todos los difusores			
43.88.4	d. cantidades de aire de retorno o de escape			
43.88.5	e. tarifas de cambio de aire de la habitación			
43.88.6	f. presiones de sala (diferenciales de presión)			
43.88.7	g. patrones de flujo de aire de la habitación			
43.88.8	h. velocidades de flujo unidireccionales			
43.88.9	i. velocidades del sistema de contención			
43.88.10	j. pruebas de penetración de filtros HEPA			
43.88.11	k. recuentos de partículas			
43.88.12	l. tarifas de limpieza de habitaciones			
43.88.13	m. conteos microbiológicos de aire y superficie, cuando corresponda			
43.88.14	n. operación de desempolvado			
43.88.15	o. sistemas de advertencia / alarma, cuando corresponda			
43.89	¿Se registran los resultados fuera del límite y se investiga su impacto?			
	¿El intervalo de tiempo máximo entre pruebas es definido por el fabricante?			

	¿Las pruebas e intervalos requeridos entre las pruebas están determinadas a través de la evaluación de riesgos?			
43.90	¿Los documentos incluidos en los manuales de calificación cuentan con esquemas de flujo de aire del sistema, dibujos en cascada de presión de sala, dibujos de conceptos de zona, dibujos de asignación de sistemas de manejo de aire, dibujos de mapeo de conteo de partículas, etc?			
PUESTA EN MARCHA, CALIFICACIÓN Y MANTENIMIENTO - MANTENIMIENTO				
43.91	¿Cuentan con un programa de mantenimiento preventivo planificado, procedimientos y registros para el sistema HVAC?			
43.92	¿Los manuales de operación y mantenimiento se encuentran actualizados?			
43.93	¿El personal de mantenimiento recibe la capacitación adecuada?			
43.94	¿Los filtros HEPA son cambiados por un especialista o una persona entrenada?			
43.95	Una vez cambiados los filtros HEPA, ¿se realizan pruebas de fugas de filtros instalados?			
43.96	¿Cualquier actividad de mantenimiento se evalúa críticamente para determinar cualquier impacto en la calidad del producto, incluida la posible contaminación?			
43.97	¿Las actividades de mantenimiento son programadas fuera de las horas de producción?			
LOCALES				
43.98	Se consideran los siguientes elementos:			
43.98.1	a. se proporcionan cámaras de aire adecuadas, éstos tienen sistemas de suministro y extracción de aire, según corresponda			
43.98.2	b. áreas diseñadas de modo que se puedan lograr las cascadas de presión requeridas			
43.98.3	c. se deben preparan y mantienen diagramas detallados que representen cascadas de presión, direcciones del flujo de aire y rutas de flujo para el personal y los materiales			
43.98.4	d. el personal y los materiales no pasan de una zona de limpieza superior a una zona de limpieza inferior y volver a una zona de limpieza superior			
43.98.5	e. la etapa final del vestuario es del mismo grado de clasificación GMP que el área a la que conduce			
SECCIÓN VII				
44	**VALIDACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
44.1	¿Existen ensayos de validaciones (prospectiva y concurrente)?			
44.2	¿Existen registros históricos de los análisis realizados?			
ALCANCE DE VALIDACIÓN				
44.3	¿Cuenta con un programa de validaciones?			
44.4	¿Se realiza la revisión anual del programa de validaciones?			

44.5	¿Cuenta con personal calificado y con experiencia que lleven a cabo las respectivas validaciones?			
44.6	¿Existe una planificación o programa específico para las actividades de validación?			
44.7	¿Existen protocolos y procedimientos documentados para realizar las validaciones?			
44.8	¿Cuenta con un informe escrito del resultado de la(s) validación(es)?			
44.9	¿Se realiza la validación durante un periodo de tiempo?			
44.10	Si existen validaciones apropiadas para los aspectos críticos de las operaciones.			
CALIFICACIÓN				
44.11	¿Existe calificación de instalación (IQ)?			
44.12	¿Existe calificación de operación (OQ)?			
44.13	¿Existe calificación de desempeño (PQ)?			
44.14	¿Se mantiene el equipo, servicio o sistema regularmente mantenido, monitoreado y calibrado?			
44.15	¿Los principales equipos, servicios o sistemas críticos poseen IQ, OQ y PQ?			
CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN				
44.16	¿Se ejecuta la calibración de equipos, instrumentos y otros dispositivos utilizados en producción y control de calidad, en intervalos regulares?			
44.17	¿El personal que realiza las calibraciones se encuentra debidamente calificado y capacitado?			
44.18	¿Dispone de un programa de calibración con información de estándares, límites de calibración, personas responsables, frecuencia de calibración, registros y acciones pertinentes cuando se identifiquen problemas?			
44.19	¿Se encuentra los equipos, instrumentos u otros dispositivos utilizados en la producción y control de calidad debidamente etiquetados, codificados o identificados indicando el estado de la calibración y la fecha de la próxima calibración?			
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN				
44.20	El Plan Maestro de Validación contiene:			
44.20.1	Política de Validación que incluya el compromiso de mantener el estado de validación continua.			
44.20.2	Estructura Organizacional de las actividades de validación			
44.20.3	Resumen de las instalaciones, sistemas, equipos y procesos validados y a ser validados.			
44.20.4	Formatos de la documentación			
44.20.5	Planificación y calendarización			
44.20.6	Control de cambios			
44.20.7	Referencias a documentos existentes			
PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN				
44.21	¿Existen protocolos de calificación y validación que describan los estudios de calificación y validación a ser ejecutados?			

44.22	Los protocolos incluyen la siguiente información relevante de respaldo:			
44.22.1	Objetivos del estudio			
44.22.2	Sitio donde se lleva a cabo el estudio			
44.22.3	Personal Responsable			
44.22.4	Descripción del POSs a seguir			
44.22.5	Equipos a ser usados; estándares y criterios para los productos y procesos relevantes			
44.22.6	Tipo de validación			
44.22.7	Descripción de los procesos y/o parámetros			
44.22.8	Requisitos de muestreo, pruebas y monitoreo			
44.22.9	Criterios de aceptación predeterminados para sacar conclusiones.			
44.23	¿Existe descripción de la forma en que son analizados los resultados?			
44.24	¿Existe evidencia de que el protocolo o cambios en el protocolo han sido aprobados antes de su uso?			
INFORMES DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN				
44.25	Existen informes escritos de las calificaciones y validaciones desarrolladas.			
44.26	Los informes incluyen los protocolos de calificación y validación incluyendo:			
44.26.1	Título			
44.26.2	Objetivos del estudio			
44.26.3	Referencia al protocolo			
44.26.4	Detalles del material			
44.26.5	Equipos			
44.26.6	Procedimientos y métodos de prueba			
44.27	¿Los resultados son evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación predeterminados?			
44.28	¿Los resultados cumplen los criterios de aceptación?			
44.29	¿Se realizan investigaciones de las desviaciones y los resultados fuera de límites?			
44.30	¿Existe justificación de desviaciones que hayan sido aceptadas?			
44.31	¿Existe aprobación por parte de los departamentos responsables de calificaciones y validaciones del informe final?			
44.32	¿La conclusión del informe manifiesta que el resultado de la calificación y/o validación fue o no considerado exitoso.?			
44.33	¿Se encuentra aprobado el informe final por el departamento de garantía de calidad?			
44.34	¿Se encuentran documentadas las desviaciones del proceso de validación detectadas, con las respectivas acciones correctivas?			
ETAPAS DE CALIFICACIÓN				

44.35	¿Se realizan todos los procedimientos de operación, mantenimiento y calibración?			
44.36	¿Dispone de registro de las capacitaciones realizadas a los operarios?			
CALIFICACIÓN DE DISEÑO				
44.37	¿Se presenta evidencia documentada de que se cumplieron las especificaciones de diseño en la calificación de diseño?			
CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN				
44.38	¿Se presenta evidencia documentada de que la instalación fue completa y satisfactoria?			
44.39	¿Durante la calificación de instalación se verifican las especificaciones de adquisición, dibujos, manuales, listado de repuestos y detalles del proveedor?			
44.40	¿Se calibran los aparatos de control y medición?			
CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN				
44.41	¿Existe evidencia documentada de que los servicios, sistemas o equipos y todos sus componentes operan de acuerdo a las especificaciones de operación?			
44.42	¿Cuenta con pruebas diseñadas para demostrar el funcionamiento satisfactorio sobre el rango normal de operación, al igual que en los límites de sus condiciones de operación (incluyendo condiciones de peor caso)?			
44.43	¿Los controles de operación, alarmas, interruptores, visores y otros componentes de operación son probados?			
CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO				
44.44	¿Existe evidencia documentada que los servicios, sistemas o equipos y todos sus componentes pueden desempeñarse consistentemente de acuerdo a las especificaciones bajo las condiciones de uso de rutina?			
44.45	¿Existen recopilación durante un periodo de tiempo de los resultados de las pruebas realizadas?			
RECALIFICACIÓN				
44.46	¿Existe un programa de recalificación definido?			
44.47	¿Se realizan recalificaciones periódicas y recalificaciones después de cambios (como cambios en servicios, sistemas o equipos; trabajos de mantenimiento y de movimientos)?			
REVALIDACIÓN				
44.48	¿Los procesos y procedimientos deben ser revalidados para asegurar que se mantienen capaces de lograr los resultados previstos?			
44.49	¿Se realizan revalidaciones periódicas y revalidaciones después de cambios (como cambios en servicios, sistemas o equipos; trabajos de mantenimiento y de movimientos)?			
44.50	¿Existe un programa de revalidación definido?			
44.51	¿Existen registros históricos de revalidación?			
REVALIDACIÓN PERIODICA				

44.52	¿Se realizar una revalidación periódica para evaluar cambios en el proceso que puedan ocurrir gradualmente durante un periodo de tiempo o debido a desgaste de equipos?			
44.53	En una revalidación periódica se considera lo siguiente:			
44.53.1	Fórmula maestra y especificaciones			
44.53.2	POSs			
44.53.3	Registros (Calibración, mantenimiento, limpieza, entre otros)			
44.53.4	Metodologías analíticas			
REVALIDACIÓN PERIODICA				
44.54	Se encuentra en el plan de validación los cambios que requieren tener revalidación?			
CONTROL DE CAMBIOS				
44.55	¿Los cambios son controlados conforme a un Procedimiento Operativo Estándar (POS)?			
44.56	¿El procedimiento (POS) describe las acciones a tomar, incluyendo la necesidad de calificar o validar y la extensión de la calificación o validación a llevarse a cabo?			
44.57	¿Existen registros documentados de las solicitudes de cambios, formalmente aprobadas previo a su implementación?			
PERSONAL				
44.58	¿El personal que se encuentra en áreas relevantes, se encuentra debidamente calificado?			
45	**VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CALEFACCIÓN, VENTILACIÓN Y AIRE ACONDICIONADO (HVAC)**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
45.1	¿Existen para todos los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) determinados los componentes de instalación, subsistemas o parámetros, parámetros críticos y no críticos?			
45.2	Son calificados los siguientes parámetros de un sistema HVAC:			
45.2.1	Temperatura y humedad ambiental;			
45.2.2	Cantidades de suministro y retorno de aire;			
45.2.3	Presión ambiental, velocidad de recambio de aire, patrón de flujo, recuento de partículas y tasa de recuperación;			
45.2.4	Velocidades de flujo unidireccional y pruebas de integridad de filtro HEPA.			
46	**PUESTA EN FUNCIONAMIENTO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
46.1	¿La puesta en funcionamiento comprende el montaje, balance, ajuste y prueba del sistema completo de HVAC, asegurando que el sistema cumple todos los requisitos, como se establecen en las especificaciones de requerimientos del usuario, y las capacidades especificadas en su diseño y desarrollo?			
46.2	¿Los registros de instalación aportan evidencia documentada de todas las capacidades medidas en el sistema?			

46.3	¿Los datos incluyen ítems tales como el diseño y diagramas de medición de flujos de aire, flujos de agua, presiones del sistema y amperajes eléctricos, y los mismos se encuentran en los manuales de operación y mantenimiento (manuales O&M)?			
46.4	¿Se encuentran especificados los límites de tolerancia para todos los parámetros del sistema, previo a su instalación física?			
46.5	¿Se mantienen los manuales O & M, diagramas esquemáticos, protocolos e informes, y son mantenidos como documentos de referencia para cualquier cambio y actualización al sistema?			
47	**CALIFICACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
47.1	¿Se encuentran calificados los sistemas HVAC utilizando un enfoque basado en riesgo?			
47.2	¿Se encuentra descrita la calificación de los sistemas HVAC en el plan maestro de validación?			
47.3	¿El plan maestro de validación define la naturaleza y extensión de las pruebas y los procedimientos y protocolos de las pruebas a			
47.4	¿Las etapas de calificación de los sistemas HVAC incluyen calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ)?			
47.5	¿Se realiza análisis de riesgo para determinar los parámetros críticos y no críticos de todos los componentes de instalación de HVAC, subsistemas y controles, deben ser determinados mediante un análisis de riesgo?			
47.6	¿Se realizan los cambios al sistema HVAC, sus componentes y controles que puedan afectar los parámetros críticos, de acuerdo a un procedimiento de control de cambios?			
47.7	¿Se definen los límites y criterios de aceptación, durante la etapa de diseño?			
47.8	¿Se definen las condiciones de diseño, rangos normales de operación, rangos de operación y límites de alerta y de acción?			
47.9	¿Se encuentran todos los parámetros dentro del rango de las condiciones de diseño durante la calificación de operación del sistema? (Éstas pueden salirse del rango de las condiciones de diseño durante procedimientos normales de operación, pero deben mantenerse dentro del rango de operación)			
47.10	¿Se mantiene registro de fabricación de lote en el cual se incluyan los resultados fuera de límites (ej. desviaciones de límite de acción)?			
47.11	Los parámetros del sistema HVAC que deben ser calificados en el establecimiento farmacéutico, incluyen:			
47.11.1	temperatura			
47.11.2	humedad relativa			
47.11.3	volumen de suministro de aire para todos los difusores			
47.11.4	volumen de retorno o de extracción de aire			

47.11.5	tasas de recambio de aire			
47.11.6	presiones ambientales (diferenciales de presión)			
47.11.7	patrones de flujo de aire en las salas			
47.11.8	velocidades de flujo unidireccional			
47.11.9	velocidades de sistemas de contención			
47.11.10	pruebas de integridad de filtro HEPA			
47.11.11	recuento de partículas en las salas			
47.11.12	tasas de recuperación (room clean-up rates)			
47.11.13	Recuento microbiológico de aire y superficies, cuando corresponda			
47.11.14	operación de eliminación de polvo			
47.11.15	sistemas de alerta / alarma, si corresponde			
47.12	¿Se encuentra establecido un intervalo de tiempo máximo entre pruebas, considerando el tipo de instalación sometido a prueba y el nivel de protección del producto?			
47.13	¿Se lleva a cabo una recalificación periódica de los parámetros a intervalos regulares, ej. anualmente.?			
47.14	¿La recalificación también se lleva a cabo cuando ocurre cualquier cambio que pueda afectar el desempeño del sistema?			
48	**VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
48.1	Se encuentran los sistemas de tratamiento de agua sometidos a mantenimiento, validación y monitoreo planificado?			
LA VALIDACION DE LOS SISTEMAS DE AGUA CONSTA DE AL MENOS DE LAS SIGUIENTES TRES FASES:				
48.2	Fase 1: fase de investigación;			
48.3	Fase 2: control a corto plazo;			
48.4	Fase 3: control a largo plazo.			
48.5	¿Se incluye en el "Manual de calidad del agua" (OMS, TRS 929 - Informe 39 anexo3) la validación ejecutada y los requisitos de revalidación?			
49	**PUESTA EN FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMAS DE AGUA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
49.1	¿El trabajo para poner en funcionamiento el sistema de agua incluye la puesta en marcha, ajustes del sistema, controles, ajustes del loop y registro de todos los parámetros de desempeño del sistema?			
49.2	¿Si se utiliza como referencia la información de la puesta en funcionamiento, dentro del trabajo de validación, la calidad del trabajo y la información y documentación asociada se encuentran acorde a los requisitos del plan de validación?			
50	**CALIFICACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**

50.1	¿Los sistemas de agua para uso farmacéutico (WPU), agua purificada (PW), agua altamente purificada (HPW) y agua para inyectables (WFI), se encuentran calificados siguiendo el esquema de validación de evaluación de diseño o calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ)?			
50.2	¿Se ejecutan las 3 fases de la calificación para comprobar la confiabilidad y robustez del sistema en servicio?			
50.3	¿Se contempla un período de prueba de 2-4 semanas monitoreando intensamente el sistema?			
50.4	¿El sistema operó las semanas de monitoreo, continuamente sin fallas ni desviaciones de funcionamiento?			
50.5	Se Incluyen los siguientes procedimientos en el enfoque de las pruebas:			
50.6	¿Se contempla un período adicional de prueba de 2-4 semanas, después del cumplimiento satisfactorio de la fase 1, llevando a cabo monitoreos adicionales, más intensos, mientras se implementan todos los POSs ya ajustados?			
50.7	El enfoque en la fase 2 demuestra también lo siguiente:			
50.7.1	Que el funcionamiento es consistente dentro de los rangos establecidos			
50.7.2	Consistencia en la producción y en la cantidad y calidad requerida del agua generada, cuando el sistema opera de acuerdo a los POSs.			
50.7.3	¿Se realiza después del cumplimiento satisfactorio de la fase 2?			
50.8	¿La fase 3 cumple con los siguientes objetivos y características?			
50.8.1	Demostrar ampliamente un desempeño confiable			
50.8.2	Asegurar la evaluación de las variables estacionales			
50.8.3	Reducir los puntos de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas, a un patrón normal de rutina, basado en los procedimientos establecidos y comprobados durante las fases 1 y 2.			
51	**VALIDACIÓN DE LIMPIEZA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
51.1	¿Los procedimientos de limpieza son validados?			
	¿Existen POSs, detallando el proceso de limpieza para equipos y utensilios.?			
51.2	Los criterios de limpieza y el procedimiento para validación de limpieza contempla:			
51.2.1	Superficies que tienen contacto con el producto;			
51.2.2	Limpieza posterior a un cambio de producto (cuando una formulación farmacéutica se esté cambiando por otra formulación, completamente diferente);			
51.2.3	Entre lotes, en campañas (cuando se esté fabricando una fórmula durante un periodo de tiempo, y en diferentes días);			

51.2.4	Agrupación (bracketing) de productos para la validación de limpieza (esto a menudo surge cuando los productos contienen sustancias con propiedades similares (tales como solubilidad) o la misma sustancia en diferentes potencias.			
51.2.5	Evaluación y revalidación periódica del número de lotes fabricados entre las validaciones de limpieza.			
51.3	¿Se realizan al menos tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza, y se demuestra que es exitosas, para comprobar que el método está validado?			
52	**PROTOCOLOS E INFORMES DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
PROTOCOLOS DE VALIDACION DE LIMPIEZA				
52.1	¿La validación de limpieza es descrita en protocolos de validación, los cuales deben ser formalmente aprobados, ej. por la unidad de control de calidad o de aseguramiento de calidad?			
52.2	En la preparación del protocolo de validación de limpieza, se considera lo siguiente:			
52.2.1	Desembalaje del sistema			
52.2.2	Pre-limpieza			
52.2.3	Agentes de limpieza, concentración, volumen de solución, calidad del agua			
52.2.4	Tiempo y temperatura			
52.2.5	Velocidad de flujo, presión y enjuague			
52.2.6	Complejidad y diseño de equipo			
52.2.7	Capacitación de operarios			
52.2.8	Tamaño del sistema			
52.3	El protocolo de validación de limpieza incluye:			
52.3.1	Los objetivos del proceso de validación			
52.3.2	Las personas responsables de realizar y aprobar el estudio de validación			
52.3.3	La descripción de los equipos a usar, incluyendo un listado de equipos, marca, modelo, número de serie u otro código único			
52.3.4	El intervalo entre el término de producción y el comienzo del procedimiento de limpieza (el intervalo puede ser parte del estudio desafío de la validación propiamente tal)			
52.3.5	El período máximo que un equipo puede dejarse sucio antes de ser limpiado, así como el establecimiento del tiempo que debe transcurrir después de la limpieza y antes de ser usado			
52.3.6	Los niveles de microorganismos (bioburden)			
52.3.7	Los procedimientos de limpieza (documentados en un POS existente, incluyendo definición de cualquier proceso automatizado) a ser usados para cada producto, cada sistema de fabricación o cada parte de un equipo			

52.3.8	Todos los equipos utilizados para el monitoreo de rutina, ej. conductivímetros, pHmetros y analizadores de carbón orgánico total			
52.3.9	El número de ciclos de limpieza a ser ejecutados consecutivamente			
52.3.10	Los procedimientos de muestreo a ser usados (muestro L1873 muestreo por enjuague, monitoreo en proceso y ubicación de los puntos de muestreo) y la justificación para su uso;			
52.3.11	Los datos de los estudios de recuperación (debe establecerse la eficiencia de la recuperación de la técnica de muestreo)			
52.3.12	La metodología analítica (especificidad y sensibilidad) incluyendo los límites de detección y de cuantificación			
52.3.13	Los criterios de aceptación (justificando la determinación de límites específicos) incluyendo un margen de error y eficiencia de muestreo			
52.3.14	Requisitos de revalidación			
52.4	La elección de agentes de limpieza debe ser documentada y aprobada por la unidad de calidad y debe estar científicamente justificada en base a:			
52.4.1	La solubilidad de los materiales a ser removidos			
52.4.2	El diseño y la construcción de los equipos y materiales de las superficies a ser limpiados			
52.4.3	La seguridad del agente de limpieza			
52.4.4	La facilidad de remoción y detección			
52.4.5	Los atributos del producto			
52.4.6	La temperatura y volumen mínimo del agente de limpieza y solución de enjuague; recomendaciones del fabricante			
52.5	Los procedimientos de limpieza para productos y procesos que son muy similares cuentan como mínimo un estudio de validación de “peor caso”?			
52.6	Para el enfoque antes descrito, ¿Existe un programa de validación justificada, denominada “bracketing”, que aborde aspectos críticos relacionados con el producto, equipo o proceso seleccionado?			
52.7	¿Se toma en consideración el tipo de productos y de equipos, cuando se lleva a cabo el "bracketing"			
52.8	¿Se realiza “bracketing” por producto, cuando los productos involucrados sean similares en su naturaleza o propiedades y que serán procesados usando el mismo equipo?			
52.9	¿Se emplean procedimientos de limpieza idénticos para estos productos?			
52.10	¿El producto más representativo, es el más difícil de limpiar?			
52.11	¿Se realiza “bracketing” por equipo cuando el equipo es similar, o es el mismo equipo en tamaño diferente (ej. estanques de 300 litros, 500 litros y 1000 litros).?			
INFORMES DE VALIDACION DE LIMPIEZA				

52.12	Se mantienen los registros de limpieza relevantes (firmados por el operario, verificado por producción y revisado por garantía de calidad) y la fuente de los datos (resultados originales).			
52.13	¿Los resultados de la validación de limpieza se presentan en los informes de validación de limpieza, indicando el resultado y la			
53	**PERSONAL**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
53.1	El personal u operarios que ejecutan rutinariamente la limpieza, ¿Se encuentran capacitados y supervisados eficazmente?			
54	**EQUIPOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
54.1	¿Se encuentran validados los procedimientos para la limpieza de las superficies de los equipos que tienen contacto con el producto?			
	¿Se consideran para la limpieza las partes de los equipos que no tienen contacto, en las cuales pueda migrar producto o cualquier material del proceso?			
	¿Se encuentran identificadas las zonas críticas (independientemente del método de limpieza), particularmente en grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en sitio (Clean in place) semiautomáticos o completamente automáticos?			
54.2	¿ Se utilizan equipos específicos para productos difíciles de limpiar, equipos difíciles de limpiar, o para productos con un elevado nivel de riesgo de seguridad, en que no es posible cumplir los límites de aceptación requeridos utilizando un procedimiento de limpieza validado?			
54.3	¿Existe un proceso para la limpieza de una parte de un equipo o sistema?			
54.4	¿Se toma en cuenta el diseño del equipo cuando se redacta el protocolo de validación de limpieza, ej. mezcladores-V, bombas de transferencia o líneas de llenado?			
55	**DETERGENTES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
55.1	¿El laboratorio conoce la composición del/los detergente(s) utilizado(s) y demuestra su remoción durante el enjuague?			
55.2	¿Se encuentran definidos los límites de aceptación para los residuos de detergente después de la limpieza?			
55.3	cuando se validan los procedimientos de limpieza, ¿también se considera la posibilidad de descomposición de los detergentes?			
55.4	¿Los detergentes son liberados por control de calidad de acuerdo a especificaciones preestablecidas?			
56	**MICROBIOLOGÍA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**

56.1	¿Se consideran medidas para prevenir el crecimiento microbiano y remover la contaminación, donde ésta haya ocurrido?			
56.2	¿Existe evidencia documentada que indique que la limpieza y el almacenamiento de rutina de los equipos no permite proliferación microbiana?			
56.3	¿El periodo y condiciones de almacenamiento de equipos no limpios antes de su limpieza, y el tiempo entre limpieza y re-uso de equipos, forma parte de los procedimientos de validación de limpieza?			
56.4	¿ Son almacenados secos, los equipos después de su limpieza?			
56.5	¿No permanece agua residual en los equipos después de su limpieza?			
57	**MUESTREO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
57.1	¿Los equipos son limpiados tan pronto como es posible, después de su uso?			
57.2	¿Existen prácticas de remuestreo y reanálisis? no debe utilizarse antes o durante la limpieza			
MUESTREO DIRECTO DE LA SUPERFICIE (MÉTODO DIRECTO)				
Nota: Este método de muestreo es el más comúnmente usado e implica la utilización de un material inerte (por ejemplo, algodón hidrófilo) en el extremo de un asa (se refiere a un "hisopo") que se frota metódicamente en la superficie. Es importante el tipo de material de muestreo utilizado y su posible impacto en los resultados de los análisis, ya que el material de muestreo utilizado puede interferir con el análisis. (Por ejemplo, se ha encontrado que el adhesivo utilizado en los hisopos interfiere con el análisis de las muestras.)				
57.3	Se encuentran considerados los siguientes factores en el muestreo directo: - el proveedor del hisopo, - el área hisopada, - número de hisopos utilizados, - si éstos son hisopos húmedos o secos, - manipulación de los hisopos y; - las técnicas de hisopado.			
57.4	¿Se considera las ubicaciones "peor caso" además de la composición de los equipos (por ejemplo vidrio o acero)?			
	¿El protocolo identifica la ubicación de los puntos de muestreo?			
57.5	¿Se tienen identificadas las zonas críticas, es decir, las más difíciles de limpiar, especialmente en los grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en sitio (Clean in place) semiautomáticos o completamente automáticos?			
57.6	¿El medio de muestreo y el solvente utilizado son adecuados para su propósito?			
MUESTREO POR ENJUAGUE (MÉTODO INDIRECTO)				

Nota: Este método permite la toma de muestras de una gran superficie, de zonas que son inaccesibles o que no pueden ser desmontadas rutinariamente y proporciona una visión general. Las muestras de enjuague pueden entregar evidencia suficiente de una limpieza adecuada cuando la accesibilidad a las piezasde los equipos impide el muestreo directo de la superficie, y puede ser útil para verificar los residuos de los agentes de limpieza, por ejemplo, detergentes.				
57.7	¿Las muestras de enjuague son utilizadas en combinación con otros métodos de muestreo tales como el muestreo directo de superficie?			
57.8	¿Existe evidencia, que las muestras son recuperadas con exactitud. Por ejemplo, una recuperación de más del 80% es considerada buena, mayor al 50% es razonable y menor al 50% no es aceptable?			
MÉTODO DE LOTE PLACEBO				
Nota: Este método se basa en la fabricación de un lote placebo, el cual es luego analizado para detectar la presencia del producto anterior. Éste es un método costoso y laborioso. Es difícil garantizar que los contaminantes se desprendan de manera uniforme desde la superficie del equipo. Además, si las partículas del contaminante o residuo son suficientemente grandes, pueden no dispersarse uniformemente en el lote placebo.				
57.9	¿Se utiliza el método de lote placebo en conjunto con el método de enjuague y/o el método de superficie?			
57.10	¿Las muestras son tomadas a lo largo del proceso de fabricación? *(En estas muestras deben rastrearse trazas de productos anteriores*			
58	**MÉTODOLOGÍA ANALÍTICA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
58.1	¿ Son validadas las metodologías analíticas antes de realizar la validación de la limpieza?			
58.2	¿Las metodologías seleccionadas detectan residuos o contaminantes específicos de la (s) sustancia (s) que se están analizando (sensibilidad)?			
58.3	La validación de las metodologías incluyen, según corresponda: - precisión, linealidad y selectividad (este último si se buscan determinados analitos); - límite de detección (LD); - límite de cuantificación (LC); - recuperación, adicionando (spiking) el analito; y - reproducibilidad.			
58.4	El límite de detección para cada método analítico, ¿Es lo suficientemente sensible para detectar el nivel aceptable establecido de residuos o contaminantes?			
58.5	¿Se utilizan metodologías apropiadas que sean sensibles y específicas cuando corresponda, las cuales pueden incluir métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía gaseosa (GC), y cromatografía en capa fina de alta presión (HPTLC))? (Otros métodos pueden incluir (por si solos o en conjunto) medición del carbono orgánico total (TOC), pH, o conductividad; espectroscopia ultravioleta (UV), y ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).)			

59	DETERMINACIÓN DE LÍMITES DE ACEPTACIÓN			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
59.1	¿La justificación de los límites de residuos establecidos es lógica, y basada en el conocimiento de los materiales involucrados?			
59.2	¿Cada situación debe es evaluada individualmente?			
59.3	¿Además de los análisis químicos, de ser necesario, se realiza un barrido mediante cromatografía en capa fina?			
59.4	¿No existen residuos de los productos anteriores, de la reacción entre productos y productos de degradación, o del propio proceso de limpieza (por ejemplo, detergentes o disolventes)?			
59.5	¿El enfoque de la determinación de límites es:?			
59.5.1	ser específico por producto			
59.5.2	agrupar productos en familias y elegir el producto peor caso			
59.5.3	agrupar productos de acuerdo al riesgo, por ejemplo, productos muy solubles, productos con potencia similar, muy tóxicos, o productos difíciles de detectar			
59.5.4	utilizar diferentes factores de seguridad para diferentes formas de dosificación basado en respuesta fisiológica (este método es esencial para materiales de alta potencia)			
59.6	¿Los límites son expresados como una concentración en el producto siguiente (ppm), límite por superficie de área (mcg/cm2) o en el agua de enjuague como ppm?			
59.7	¿La sensibilidad de las metodologías analíticas es definida para permitir que se establezcan límites razonables?			
59.8	¿El fundamento para seleccionar los límites de presencia de residuos de productos cumple con los criterios definidos?			
59.8.1	Visualmente limpio. (No debe haber residuos visibles en el equipo después de la limpieza.) Se debe determinar la concentración a la cual la mayoría de los ingredientes activos son visibles, a través de estudios de adición (spiking). Este criterio no es adecuado para los productos de baja dosis y alta potencia			
59.8.2	No más de 10 ppm de un producto aparecerá en otro producto (base para los metales pesados en las materias primas)			
59.8.3	No más de 0,1% de la dosis terapéutica normal de un producto aparecerá en la máxima dosis diaria de un producto posterior			
59.9	¿Se utiliza la más estricta de las tres opciones?			
59.10	¿Son los ingredientes alergénicos (por ejemplo, penicilinas y cefalosporinas) y materiales de alta potencia (por ejemplo esteroides anovulatorios, esteroides potentes y citotóxicos) son indetectables utilizando las mejores metodologías analíticas disponibles?			
60	**VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS ANALITICAS**			

	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
60.1	¿Se demuestra a través de la validación que el procedimiento analítico es adecuado para su finalidad?			
60.2	¿Las Metodologías analíticas, se encuentran validadas, incluyendo aquellas que se utilicen para estabilidad?			
60.3	¿El departamento de Investigación y Desarrollo valida las metodologías analíticas antes de ser transferidas a la unidad de Control de Calidad, cuando sea apropiado?			
60.4	¿El responsable del laboratorio de control de calidad asegura que las metodologías analíticas estén validadas?			
60.5	¿Los dispositivos analíticos empleados para estos análisis se encuentran calificados y los instrumentos de medición empleados en la calificación se encuentran calibrados?			
60.6	¿Los procedimientos nuevos de análisis se encuentran validados?			
60.7	¿Se cuenta con especificaciones para materiales y productos?			
60.8	¿Los análisis realizados están descritos en la documentación de las metodologías analíticas estandarizadas?			
60.9	¿En los estudios de validación, se utilizan estándares de referencia, bien caracterizados, con su pureza documentada?			
60.10	¿Los procedimientos analíticos más comunes incluyen análisis de identidad, valoración de materias primas y productos farmacéuticos, análisis de cuantificación de contenido de impurezas y de límites de impurezas?			
60.11	¿Otros procedimientos analíticos incluyen ensayos de disolución y determinación del tamaño de partículas?			
60.12	¿Los resultados de las metodologías analíticas son fiables, exactos y reproducibles?			
60.13	¿Se realiza verificación o revalidación cuando sea relevante? (Ejemplo, cuando hay cambios en el proceso de síntesis de las materias primas; cambios en la composición del producto terminado; modificación del procedimiento analítico; cuando las metodologías analíticas son transferidas de un laboratorio a otro; o cuando cambian partes importantes de equipos e instrumentos)			
60.14	¿Existe evidencia que acredite la calificación de las competencias de los analistas en los análisis que realizan?			
61	**METODOLOGÍAS FARMACOPEICAS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
61.1	cuando se utilizan metodologías farmacopeicas, ¿se dispone de evidencia que demuestre que tales metodologías son adecuadas para el uso rutinario en el laboratorio (verificación)?			
61.2	¿Las metodologías farmacopeicas utilizadas para la determinación de contenido o de impurezas en productos farmacéuticos, han demostrado ser específicas en relación a la sustancia a analizar (sin interferencias de placebo)?			

61.3	¿El laboratorio confirma la metodología farmacopeica, por ejemplo, para un producto farmacéutico terminado en particular analizado por primera vez, no surgen interferencias de los excipientes presentes, o que para un API, las impurezas provenientes de una nueva ruta de síntesis están adecuadamente diferenciadas?			
61.4	Si existen metodologías farmacopeicas adaptadas para otro uso, ¿éstas se encuentran validadas para tal uso, demostrando que se ajusta a su propósito?			
62	**METODOLOGÍAS NO FARMACOPEICAS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
62.1	¿Las metodologías no-farmacopeicas se encuentran validadas apropiadamente?			
63	**VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
63.1	¿La validación se realiza en conformidad con el protocolo de validación?			
	¿El protocolo incluye procedimientos y criterios de aceptación para todas las característica?			
	¿Los resultados se encuentran documentados en el informe de validación?			
63.2	Si se realizan metodologías no-farmacopeicas, ¿Se justifica el uso de metodologías no-farmacopeicas, existiendo metodologías farmacopeicas?			
	¿La justificación debe incluye información tal como comparaciones con las metodologías farmacopeicas u otras metodologías?			
63.3	¿Se describen en detalle y proporcionan suficiente información las metodologías de ensayo estandarizadas?			
	¿La descripción incluye las condiciones cromatográficas (en caso de los análisis por cromatografía), los reactivos necesarios, los estándares de referencia, las fórmulas para cálculos de resultados y pruebas de idoneidad del sistema?			
64	**CARACTERÍSTICAS DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
64.1	¿Durante la validación de metodologías analíticas se incluyen las siguientes?			
64.2	¿La exactitud es establecida a lo largo del rango especificado en el procedimiento analítico?			
64.3	¿La precisión es medida por el grado de dispersión de los resultados individuales con respecto a la media (buena agrupación), y se encuentra expresada como la desviación estándar relativa (DSR)?			
64.4	¿La repetitividad es evaluada usando un mínimo de nueve determinaciones que abarquen el rango especificado en el procedimiento? (por ejemplo tres concentraciones con tres repeticiones cada uno, o con un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración del análisis)			

64.5	¿La robustez es considerada durante la fase de desarrollo, y demuestra la fiabilidad de un análisis cuando se realizan variaciones deliberadas en los parámetros del método?			
64.6	¿Se utilizan mínimo 5 concentraciones para demostrar linealidad?			
64.7	¿Si existe relación lineal la misma es evaluada por métodos estadísticos apropiados?			
64.8	¿Se lleva a cabo una investigación de especificidad durante la validación de los análisis de identificación, de determinación de impurezas y de valoración?			
64.9	Se consideran los siguientes procedimientos analíticos:			
64.9.1	Exactitud			
64.9.2	Presición: repetitividad, precisión intermedia			
64.9.3	Especificidad			
64.9.4	Límite de detección			
64.9.5	Límite de cuantificación			
64.9.6	Linealidad			
64.9.7	Rango			
65	**VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
65.1	¿Los sistemas computarizados son validados en el nivel apropiado para su uso y aplicación?			
65.2	¿El sistema computarizado incluye las siguientes etapas: planificación, especificación, programación, verificación, commissioning, documentación de operación, monitoreo y modificación?			
65.3	El propósito de la validación de un sistema computarizado es garantizar un grado aceptable de evidencia (documentada, datos originales), confianza (cumplimiento riguroso, fiable y exhaustivo de las especificaciones predeterminadas), uso previsto, precisión, consistencia y fiabilidad.			
65.4	¿Se encuentran validadas las especificaciones del sistema como las especificaciones funcionales?			
65.5	¿Se realiza la evaluación periódica (o continua) después de la validación inicial?			
65.6	¿Existen procedimientos escritos para monitorear el desempeño, control de cambios, seguridad del programa y de los datos, calibración y mantenimiento, capacitación de personal, recuperación en situaciones de emergencia y reevaluación periódica?			
65.7	Los aspectos de las operaciones computarizadas consideran durante la validación lo siguiente:			
65.7.1	Redes			
65.7.2	Manual de copias de seguridad (manual back-ups)			
65.7.3	Controles entrada/salida			
65.7.4	Documentación del proceso			
65.7.5	Monitoreo			

65.7.6	Alamas			
65.7.7	Recuperación en situaciones de cortes energéticos			
66	**ESPECIFICACIÓN DEL SISTEMA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
66.1	¿Existe un documento de control o especificación del sistema?			
	¿El documento de control indica los objetivos del sistema informático propuesto, los datos que deben registrarse y almacenarse, el flujo de ellos y cómo interactúan con otros sistemas y procedimientos, la información a ser producida, los límites de cualquier variable y el programa operativo y el programa de prueba (incluye ejemplos de cada documento producido por el programa)?			
66.2	¿Los elementos del sistema considerados en la validación incluyen: Hardware (equipos), software (procedimientos) y personas (usuarios)?			
67	**ESPECIFICACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
67.1	Una especificación del funcionamiento o del desempeño debe proporcionar instrucciones para verificar, operar y mantener el sistema, así como también los nombres de la(s) persona(s) responsable(s) de su desarrollo y funcionamiento.			
67.2	¿Se consideran los siguientes aspectos generales ubicación, fuente de poder, temperatura, y perturbaciones magnéticas cuando se utilizan sistemas computarizados?			
67.3	¿Los sistemas computacionales son verificados y revalidados?			
	¿Los sistemas computacionales tienen control de cambios, conforme el procedimiento definido; que incluya disposiciones para el chequeo, la aprobación y la implementación del cambio?			
	¿Los datos son revisados periodicamente para confirmar que éstos han sido transferidos con exactitud y confiabilidad?			
68	**SEGURIDAD**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
68.1	¿Los datos son ingresados o corregidos únicamente por personas autorizadas para hacerlo?			
68.2	¿Los sistemas de seguridad se encuentran correctamente instalados para impedir el ingreso o la manipulación de datos no autorizados?			
68.3	¿Todas las actividades de ingreso de datos, cambio o correcciones de las entradas incorrectas y la creación de copias de seguridad son llevadas a cabo en conformidad a los Procedimientos Operativos Estándar (POS) escritos y aprobados?			
68.4	¿Los procedimientos de seguridad se encuentran por escrito?			

68.5	¿La seguridad también se extiende a los dispositivos usados para almacenar programas, tales como cintas, discos y tarjetas magnéticas?			
68.6	¿El acceso a estos dispositivos es controlado?			
68.7	¿La trazabilidad aplicada es capaz de identificar las personas que ingresaron datos o hicieron cambios, liberaron materiales, o realizaron otros pasos críticos en la fabricación o en control?			
68.8	¿El ingreso de datos críticos a un computador por una persona autorizada (por ejemplo, el ingreso de una fórmula maestra de producción) es verificada de forma independiente y liberada para uso por una segunda persona autorizada?			
68.9	¿Se validan los POSs para determinados sistemas o procesos, ejemplo, deben definirse y probarse los procedimientos a seguir en caso de que el sistema falle o se averíe?			
68.10	Ajustes alternativos deben ser realizados por el equipo de validación, y se debe disponer de un procedimiento de recuperación en situaciones de desastre para los sistemas que necesitan funcionar en caso de averías			
69	**COPIAS DE SEGURIDAD (BACK-UPS)**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
69.1	¿Se crean copias de seguridad de todos los archivos y datos regularmente, las se mantienen y almacenan en un lugar seguro, para prevenir daños intencionales o accidentales?			
70	**VALIDACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
70.1	La planificación es una etapa del proceso de validación, la cual debe considerar la política de validación, el programa del proyecto y los POSs.			
70.2	Se deben definir los sistemas anexos a los sistemas computarizados y a los proveedores, y tanto éstos como el producto deben ser evaluados. El sistema debe ser diseñado y construido, teniendo en consideración los tipos, pruebas y garantía de calidad del software.			
70.3	Después de la instalación del sistema, éste debe ser calificado. La extensión de la calificación debe depender de la complejidad del sistema. El sistema debe ser evaluado y realizar la calificación de desempeño, control de cambios, mantenimiento y calibración, la seguridad, planificación de contingencia, POSs, capacitación, monitoreo del desempeño, y reevaluación periódica.			
71	**VALIDACIÓN DE HARDWARE Y SOFTWARE**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
HARDWARE				
71.1	Se encuentran validados los siguientes aspectos del sistema computarizado:			
	Tipos			
	Dispositivo de entrada			

71.1.1	Dispositivo de salida			
	Convertidor de señales			
	Unidad de procesamiento central (CPU)			
	Sistema de distribución			
	Dispositivos periféricos			
	Aspectos claves			
	Ubicación: entorno distancia dispositivo de entrada			
71.1.2	**Señales de conversión**			
	Operación de Entrada / Salida (I/O)			
	Comando de sobreescritura (Command Overrides)			
	Mantenimiento			
71.1.3	**Validación**			
	Función			
	Límites			
	Peor caso			
	Reproducibilidad/consistencia			
	Documentación			
	Revalidación			
71.2	¿Se realizan pruebas y desafíos apropiados, como parte del proceso de validación al hardware?			
71.3	¿La atención del hardware se centra en su ubicación, mantenimiento y calibración, así como su validación/calificación? (Pueden influir en el sistema la estática, el polvo, las fluctuaciones de voltaje de la fuente de poder y las interferencias electromagnéticas. La extensión de la validación dependerá de la complejidad del sistema).			
71.4	La validación/calificación del hardware demuestra:			
71.4.1	Que la capacidad del hardware esté acorde con su función asignada (por ejemplo, idioma extranjero)			
71.4.2	Que opera dentro de los límites operacionales (por ejemplo, memoria, puertos de conexión, puertos de entrada)			
71.4.3	Que se desempeña aceptablemente bajo las condiciones del peor caso, (por ejemplo, largas horas, temperaturas extremas)			
71.4.4	Reproducibilidad / consistencia (por ejemplo, desempeñando al menos 3 ejecuciones bajo diferentes condiciones)			
71.4.5	¿La validación se realiza en conformidad a protocolos escritos de calificación, y los resultados se registran en los informes de calificación?			
71.4.6	¿Se realiza una revalidación cuando se realizan cambios significativos?			
71.4.7	Gran parte de la validación de hardware puede ser realizada por el proveedor del computador. Sin embargo, la responsabilidad final por la idoneidad del equipo usado continúa siendo de la compañía			

71.4.8	¿La compañía mantiene los datos de validación de Hardware y sus protocolos? (cuando la información de la validación es generada por una empresa externa, por ejemplo, el proveedor del computador, la compañía no requiere mantener todos los registros de los numerosos resultados de las pruebas; sin embargo, tales registros deben ser lo suficientemente completos (incluyendo los resultados generales y protocolos) para permitir a la compañía evaluar la conformidad de la validación. Será inadecuado, por ejemplo, una mera certificación de idoneidad del proveedor).			
SOFTWARE				
71.9	Se encuentran validados los siguientes aspectos del sistema computarizado:			
71.9.1	**Nivel**			
	Lenguaje del equipo			
	Lenguaje del ensamblaje			
	Lenguaje del nivel avanzado			
	Lenguaje de aplicación			
71.9.2	**Identificación del software**			
	Lenguaje			
	Nombre			
	Función			
	Entrada			
	Salida			
	Punto de control fijo (Fixed Set Point)			
	Punto de control variable (Variable set point)			
	Ediciones (edits)			
	Manipulación de entrada			
	Programa de sobreescritura (Program Overrides)			
71.9.3	**Aspectos claves**			
	Desarrollo de software			
	Seguridad del software			
71.9.4	**Validación**			
	Función			
	Peor caso			
	Repeticiones			
	Documentación			
	Revalidación			
71.10	¿Se encuentra incluido el software en un menú? (Software es el término empleado para describir el conjunto completo de programas utilizados por un computador)			

71.11	Los registros se consideran un Software ¿Se encuentran focalizados en la exactitud, seguridad, acceso, conservación de registros, revisión, doble chequeo, documentación y exactitud de la reproducción?			
IDENTIFICACIÓN				
71.12	¿La compañía identifica los siguientes puntos claves de los programas computacionales: lenguaje, nombre, función (objetivo del programa), entrada (determinar entradas), salida (determinar salidas), punto de control fijo (variables del proceso que no pueden ser cambiadas por el operador), punto de control variable (ingresados por el operador), ediciones (rechazar entrada/salida que no se ajuste a los límites y minimizar errores, por ejemplo, ingreso de números de cuatro o cinco caracteres), manipulación de entrada (y ecuaciones) y programa de sobre escritura (por ejemplo, detener un mezclador antes de tiempo)?			
71.13	Se debe identificar el personal que tiene la capacidad y/o está autorizado a escribir, alterar o acceder a los programas.			
71.14	¿La validación del software garantiza que los programas computacionales (especialmente aquellos que controlan la fabricación y los procesos) se desempeñarán consistentemente como se espera, dentro de los límites pre-establecidos?			
71.15	Durante la planificación de la validación, se consideran los siguientes puntos:			
71.15.1	Función: ¿el programa coincide con la función operativa asignada (por ejemplo, genera la documentación del lote, los diferentes lotes de materiales utilizados en un lote determinado)			
71.15.2	Peor caso: realizar la validación bajo diferentes condiciones (por ejemplo, velocidad, volumen de datos, frecuencia)			
71.15.3	Repeticiones: suficiente número de veces (repetir ingresos de datos)			
71.15.4	Documentación: protocolos e informes			
71.15.5	Revalidación: necesaria cuando se realizan cambios significativos			
72	**CALIFICACIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
72.1	¿Los sistemas y equipos se encuentran apropiadamente diseñados, ubicados, instalados, operados y mantenidos para ajustarse a su propósito previsto?			
72.2	¿Se encuentran calificados los sistemas críticos, es decir, aquellos cuyo desempeño consistente puede tener un impacto en la calidad de los productos? (Estos pueden incluir, según corresponda, sistemas de purificación de agua, sistemas de manejo de aire, sistemas de aire comprimido y sistemas de vapor)			
72.3	¿Los equipos críticos se encuentran calificados? (El continuo desempeño adecuado de los equipos es importante para asegurar consistencia lote a lote. Por lo tanto, los equipos críticos deben ser calificados)			

72.4	¿ Cuenta el laboratorio con una política de calificación para sistemas y equipos?			
72.5	¿La política y el programa de calificación incorpora los equipos (incluyendo instrumentos) utilizados en la producción y en el control de calidad?			
72.6	¿Los sistemas y equipos nuevos son sometidos a todas las etapas de calificación, incluyendo calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ), según corresponda?			
72.7	En algunos casos, pueden no ser requeridas todas las etapas de calificación. Ver además las directrices en calificación de sistemas de purificación de agua en Anexo 2 y de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) en Anexo 1.			
72.8	¿Se encuentran los sistemas calificados antes que los equipos?			
72.9	¿Los equipos se encuentran calificados previo al uso rutinario para proveer evidencia documentada de que el equipo se ajusta al propósito previsto?			
72.10	¿Los sistemas y equipos son sometidos a recalificaciones periódicas, así como también a recalificaciones después de cambios?			
72.11	¿Se encuentran ciertas etapas de la calificación de los equipos realizadas por el proveedor o por terceros?			
72.12	¿Se encuentra disponible la documentación relevante asociada con la calificación, incluyendo procedimientos de operación estándar (POSs), especificaciones y criterios de aceptación, certificados y manuales?			
72.13	¿La calificación se realiza de acuerdo a protocolos de calificación predeterminados y aprobados?			
72.14	¿Los resultados de la calificación son registrados y plasmados en informes de calificación?			
72.15	¿La extensión de la calificación se encuentra basada en la criticidad de un sistema o equipo (ej. mezcladores, autoclaves o sistemas computacionales)?			
73	**CALIFICACIÓN DE DISEÑO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
73.1	¿Son considerados los requerimientos del usuario al decidir el diseño específico de un sistema o equipo?			
73.2	¿Se selecciona un proveedor adecuado para el sistema o equipo correspondiente (proveedor aprobado)?			
74	**CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
74.1	¿Se encuentran instalados correctamente los sistemas y equipos, de acuerdo a un plan de instalación y a un protocolo de calificación de instalación?			
74.2	¿Se establecen los requisitos para la calibración, mantenimiento y limpieza, durante la instalación?			

74.3	¿Se incluye en la calificación de instalación, la identificación y verificación de todos los elementos del sistema, piezas, servicios, controles, medidores y otros componentes?			
74.4	¿Son calibrados contra estándares nacionales o internacionales adecuados, que sean trazables, los dispositivos de medición, de control e indicadores?			
74.5	¿Existen registros documentados para la instalación (informe de calificación de instalación) para indicar la conformidad de la instalación?			
74.6	¿Incluyen los registros documentados los detalles del proveedor y fabricante, nombre del sistema o equipo, modelo y número de serie, fecha de la instalación, repuestos, procedimientos relevantes y certificados?			

Nota: Ejemplo de formato de protocolo e informe de IQ se puede observar en el anexo 6 de la GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICO.*(Este formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de Calificación de Instalación.)*

75	**CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
75.1	¿Se verifica la operación de los sistemas y equipos de acuerdo con un protocolo de calificación de operación?			
75.2	¿Se encuentran identificados los parámetros críticos de operación?			
75.3	¿Los estudios de variables críticas incluyen condiciones que abarquen circunstancias y límites superiores e inferiores (también			
75.4	¿Se incluye en la calificación de operación la verificación de operación de todos los elementos, piezas, servicios, controles,			
75.5	¿Existen registros documentados para la verificación de operación (informe de calificación de operación) que indique la conformidad de la operación?			
75.6	¿Se encuentran los Procedimientos de Operación Estándar (POSs) para la operación finalizados y aprobados?			
75.7	¿Se proporciona capacitación a los operarios de los sistemas y equipos, manteniendo los registros de éstas?			
75.8	Los sistemas y equipos deben ser liberados para el uso rutinario sólo una vez finalizada la calificación de operación, siempre que todos los resultados de las calibraciones, limpieza, mantención, capacitación, y ensayos relacionados, se encuentren conformes.			

Nota: Ejemplo de formato de protocolo de Calificación de Operación (OQ) se puede observar en el anexo 6 de laGUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICO. *(El siguiente formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de Calificación de Operación.)*

76	**RECALIFICACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
76.1	¿Se realiza la recalificación de sistemas y equipos de acuerdo a un programa definido? (La frecuencia de recalificación puede ser determinada basándose en factores tales como los análisis de los resultados relativos a calibración, verificación y mantención.)			
76.2	¿Se realiza recalificación periódica?			

76.3	¿Se realiza recalificación después de cambios?			
	¿Se justifica en base a una evaluación de riesgo del cambio, la extensión de la recalificación después de cambios?			
	¿Se considera la recalificación después de cambios, como parte del procedimiento de control de cambios?			
77	**CALIFICACIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS "EN USO"**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
77.1	¿Cuenta con datos que respalden y verifiquen la adecuada operación y desempeño de los sistemas y equipos que han estado “en uso” durante un periodo de tiempo y los cuales no han sido objeto de calificación de instalación y/o de operación?			
77.2	¿Los datos incluyen los parámetros de operación y límites para variables críticas, calibración, mantención y mantención preventiva, procedimientos operativos estándar (POSs) y registros?			
78	**VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ESTERILES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
78.1	¿La validación de procesos entrega evidencia documentada de que un proceso es capaz de entregar de manera confiable y reiterada un producto de la calidad requerida?			
78.2	¿Se encuentra documentada la política y el enfoque de validación de procesos? ¿Se incluye las etapas y parámetros críticos?			
78.3	¿La validación de procesos comienza una vez que la calificación de los sistemas y equipos de apoyo esté finalizada? (En ciertos casos, la validación de procesos puede ser realizada de manera concurrente con la calificación de desempeño)			
78.4	¿Toda actividad de desarrollo en sus últimas etapas finaliza con una fase de validación, para la cual deben haberse identificado los procesos y etapas críticas? (Esto incluye en particular, la fabricación de productos de investigación y el escalamiento de procesos desde la planta piloto a la unidad de producción a escala industrial)			
78.5	¿Se encuentra la validación de procesos finalizada previo a la fabricación del producto terminado que se pretende comercializar (validación prospectiva)? (La validación de procesos durante la producción rutinaria también puede ser aceptable (validación concurrente).)			
79	**VALIDACIÓN PROSPECTIVA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
79.1	¿Se identifican durante en desarrollo del producto, los factores o parámetros críticos que pueden afectar la calidad del producto terminado?			
79.2	¿Se encuentra el proceso de producción desglosado en etapas individuales, y cada etapa se encuentra evaluada? (ej: en base a la experiencia o consideraciones teóricas).			

79.3	cuando se identifican posibles situaciones críticas, ¿se evalúa el riesgo, se investigan las posibles causas y se determina su probabilidad y magnitud, se elabora el plan de ensayo, y se establecen las prioridades?			
79.4	¿Se realiza una evaluación general de los ensayos luego de ser ejecutados y evaluados?			
79.5	¿Los procesos insatisfactorios se encuentran modificados y perfeccionados hasta que un estudio de validación compruebe que éstos son satisfactorios? (Esta forma de validación es esencial para limitar el riesgo de ocurrencia de errores en la producción a escala industrial)			
79.6	De ser posible ¿La criticidad de estos factores se determina a través del desafío del “peor caso”?			
79.7	La validación prospectiva es realizada de acuerdo a un protocolo de validación. El protocolo incluye:			
79.7.1	Descripción del proceso			
79.7.2	Descripción del estudio			
79.7.3	Detalles de los equipos y/o instalaciones a ser utilizadas (incluyendo equipos de medición o de registro) junto con su status de calibración			
79.7.4	Las variables a ser monitoreadas			
79.7.5	Las muestras a ser tomadas: dónde, cuándo, cómo, cuántas y cuánto (tamaño de muestra)			
79.7.6	Las características/atributos del comportamiento del producto a ser monitoreadas, junto con los métodos de análisis			
79.7.7	Los límites de aceptación			
79.7.8	Cronogramas de trabajo			
79.7.9	Responsabilidades del personal			
79.7.10	Detalle de los métodos de registro y evaluación de resultados, incluyendo análisis estadísticos			
79.8	¿Se encuentran completamente validados todos los equipos, el área de producción y metodologías analíticas a ser utilizados? (por ejemplo, durante la calificación de instalación y calificación de operación).			
79.9	¿Se encuentra apropiadamente capacitado el personal que participa en el trabajo de validación?			
79.10	¿Se elabora la documentación de fabricación a ser utilizada, después que han sido identificados los parámetros críticos del proceso, y han sido determinados y especificados los ajustes de equipos, especificaciones de componentes y condiciones ambientales?			
79.11	¿Se elabora un número de lotes a fabricar, en la ejecución de la validación, es suficiente para permitir un grado de variación normal y establecer tendencias y proveer de suficientes datos para la evaluación?			

79.12	Se puede considerar que una validación de proceso es adecuada, si los datos de al menos 3 lotes consecutivos están dentro de los parámetros finalmente acordados y generan un producto de la calidad deseada.			
79.13	¿Lo lotes de la validación son del mismo tamaño? ¿Son del mismo tamaño a utilizar en escala industrial? (Si esto no es posible, se debe considerar un tamaño de lote reducido en el diseño del protocolo, y cuando comience la producción a escala industrial, se debe demostrar la validez de cualquier hipótesis previamente formulada)			
79.14	¿Se ejecutan controles exhaustivos al producto en varias etapas durante el proceso de fabricación de los lotes, incluyendo al producto final y a su envase y empaque?			
79.15	¿Los resultados se encuentran documentados en el informe de validación?			
79.16	Como mínimo, el informe incluye:			
79.16.1	Descripción del proceso: documentos de fabricación y envase empaque, incluyendo detalles de las etapas críticas			
79.16.2	Resumen detallado de los resultados obtenidos de los controles en proceso y control final, incluyendo los datos de ensayos fallidos. cuando los datos primarios no son incluidos, se debe hacer referencia a las fuentes utilizadas y su ubicación			
79.16.3	Cualquier acción realizada en adición a lo especificado en el protocolo, o cualquier desviación del protocolo, debe ser formalmente registrada junto con una explicación			
79.16.4	Revisión y comparación de los resultados contra aquellos esperados			
79.16.5	Aceptación o rechazo formal del trabajo por el equipo o personas designadas responsables de la validación, después de completar cualquier acción correctiva o repetición de trabajo			
79.17	En base a los resultados obtenidos, ¿se establece una conclusión y recomendación respecto del grado necesario de monitoreo y de controles de proceso para la fabricación rutinaria?			
79.18	¿La conclusión y la recomendación se encuentran incorporadas en los documentos de fabricación y envase empaque, y/o procedimientos operativos estándar (POSs), para el uso rutinario?			
79.19	¿Se especifican límites y frecuencias de análisis y controles?			
79.20	¿Se especifican las acciones a tomar en caso de que los límites sean excedidos?			
79.21	Los lotes fabricados como parte de la ejecución de la validación, destinados a ser comercializados o distribuidos, ¿Han sido fabricados bajo condiciones que cumplan cabalmente los requisitos de buenas prácticas de manufactura y con el registro sanitario (autorización de comercialización)?			

80	VALIDACIÓN CONCURRENTE			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
80.1	En ciertos casos, puede ser apropiado validar un proceso durante la fabricación rutinaria, como por ejemplo, cuando el producto corresponde a una concentración diferente al producto previamente validado, una diferente forma de comprimido o cuando el proceso es bien comprendido.			
80.2	La decisión de llevar a cabo una validación concurrente ¿Es realizada por personal debidamente autorizado?			
80.3	¿Las instalaciones y los equipos a ser utilizados durante la validación concurrente han sido previamente calificados?			
80.4	¿La validación concurrente se realiza de acuerdo a un protocolo de validación?			
80.5	¿Se encuentran documentados los resultados en un informe de validación?			
80.6	Durante la vida del producto, ¿se efectúa la validación concurrente combinada con un análisis de tendencia que incluya la estabilidad?			
81	**VALIDACIÓN RETROSPECTIVA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
81.1	La validación retrospectiva se basa en una revisión exhaustiva de los datos históricos que proveen la evidencia documental necesaria de que el proceso está realizando lo esperado. Este tipo de validación también requiere de la elaboración de un protocolo, el informe de los resultados de la revisión de los datos, una conclusión y una recomendación.			
81.2	¿Se utiliza la validación retrospectiva en casos excepcionales? (Sólo es aceptable para procesos bien establecidos y será inadecuada cuando hayan ocurrido cambios en la composición del producto, procedimientos de operación o equipos)			
81.3	¿Se revisan los datos suficientes que proporcionen una conclusión estadísticamente significativa?			
81.4	Si los resultados de la validación retrospectiva son considerados satisfactorios, ¿Estos sirven sólo como un indicador que el proceso no necesita ser validado en el futuro inmediato?			
81.5	Para la validación retrospectiva, ¿Son revisados al menos, 15 a 25 lotes, preferentemente procesados durante un periodo no superior a 12 meses?			
81.6	¿Se analiza información sobre problemas relacionadas con el producto? (La confiabilidad del proceso es demostrada si, durante un periodo de tiempo considerable no se tienen rechazos, quejas, devoluciones, reacciones adversas inexplicables, etc)			
82	**REVALIDACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**

Nota: ver texto principal de "validación". La necesidad de revalidación periódica de procesos no estériles es considerada de baja prioridad respecto de los procesos estériles.				
82.1	La revalidación es necesaria para asegurar que los cambios en el proceso y/o en el área en que se lleva a cabo el proceso, sean intencionales o no, no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto			
82.2	En el caso de los procesos estandarizados, que usan equipos convencionales, una revisión de los datos, similar a la que se requeriría para una validación retrospectiva, puede aportar una garantía apropiada de que el proceso continúa bajo control. ¿Son considerados los siguientes puntos?			
82.2.1	La ocurrencia de cualquier cambio en la fórmula patrón, métodos, fabricante de materias primas, equipos y/o instrumentos			
82.2.2	Calibraciones y mantenciones preventivas realizadas a los equipos			
82.2.3	Procedimiento operativo estándar (POSs)			
82.2.4	Programa de limpieza y sanitización			
83	**CONTROL DE CAMBIOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
83.1	¿Los productos fabricados con procesos que han sufrido cambios, han sido liberados para su comercialización con pleno conocimiento y consideración del cambio y de su impacto en el proceso de validación?			
83.2	¿El protocolo de validación de proceso se encuentra conforme lo descrito en las directrices de la OMS en las Guías complementarias de Validación?			
SECCIÓN VIII				
84	**ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCIÓN Y/O TRANSPORTE**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
84.1	¿Se cuenta con un número adecuado de personal calificado, capacitado y con el conocimiento técnico suficiente en lo referente a buenas prácticas de almacenamiento, distribución y transporte, para lograr los objetivos de garantía de calidad farmacéutica?			
84.2	¿El personal recibe la capacitación adecuada en relación con las buenas prácticas de almacenamiento, distribución y transporte, las regulaciones, los procedimientos y la seguridad?			
84.3	¿El personal recibe capacitación periódica y se mantienen altos los niveles de higiene personal y sanitización?			
84.4	¿El personal utiliza las protecciones adecuadas (uniformes y accesorios de seguridad industrial) para las actividades que realiza en el área de almacenamiento?			
84.5	¿El establecimiento cuenta con productos que requieren condiciones de almacenamiento, tales como?:			
84.5.1	Congelación (Cámaras frías)			
84.5.2	Refrigeración 2°C a 8°C			

84.5.3	Temperatura no mayor a 30 °C			
84.5.4	Protección de la luz (fotosensibles)			
84.6	En el caso de que el establecimiento utilice sus instalaciones o vehículos para almacenar, distribuir y/o transportar productos de terceros (productos no maquilados):			
84.6.1	¿Los productos de terceros son tratados bajo las mismas condiciones de almacenamientos, distribución y/o transporte de sus productos?			
84.6.2	¿El establecimiento cuenta con permiso de funcionamiento como: distribuidora farmacéutica, casa de representación de medicamentos, distribuidora de gases medicinales, empresa de almacenamiento y/o logística de productos farmacéuticos o casa de representación y distribuidora de dispositivos médicos y/o reactivos bioquímicos de diagnóstico in vitro para uso humano?			
85	**INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
85.1	¿Se toman la precauciones necesarias para evitar que personas no autorizadas ingresen a las áreas de almacenamiento?			
85.2	¿Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos, de manera que permitan:?			
85.2.1	¿Tener un sistema de ubicación por estanterías?			
85.2.2	¿Capacidad suficiente para soportar el peso de los productos, señalando la cantidad máxima de seguridad?			
85.2.3	¿Que la separación entre piso, pared y estanterías, faciliten la limpieza y eviten contaminación?			
85.2.4	¿Las paredes y pisos son de fácil limpieza?			
85.3	¿Las áreas de almacenamiento estan diseñadas para garantizar el correcto almacenamiento de los productos?			
	¿El almacenamiento de los productos permite realizar una adecuada limpieza e inspección?			
	¿Se lleva un registro controlado de aquellos productos que requieran condiciones especiales de almacenamiento?			
85.4	¿Las áreas de almacenamiento se encuentran limpias y libres de materiales ajenos al área?			
	¿El establecimiento cuenta con programa de saneamiento que indique la frecuencia de la limpieza y los métodos que se utilizarán para limpiar las instalaciones y las áreas de almacenamiento?			
	¿Se dispone de un programa para el control de plagas?			
	¿Los agentes utilizados en el control de plagas son seguros y no alteran la calidad de los productos?			
	¿Se dispone de un procedimiento para la limpieza y desinfección adecuada de las áreas y se mantienen los registros de la limpieza?			

85.5	¿Están diseñadas y equipadas las áreas de recepción de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento?			
85.6	¿Se encuentran debidamente identificadas las áreas donde se almacenan los productos en cuarentena y su acceso es restringido al personal autorizado?			
	¿En caso de contar con un sistema que reemplace la cuarentena física este garantiza la seguridad equivalente?			
85.7	¿Si el muestreo de materia prima se realiza en el área de almacenamiento, existe un área segura que impida la contaminación o la contaminación cruzada (áreas clasificadas, controladas acorde al tipo de producto y con dispositivos que garanticen su estabilidad)?			
85.8	¿Se almacenan de manera separada los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos?			
85.9	¿Cuenta con un área de almacenamiento demarcada y de acceso restringido para:?			
85.10	¿Sustancias altamente activas y radiactivas?			
85.11	¿Sustancias psicotrópicas y estupefacientes?			
85.12	¿Productos sometidos a control?			
85.13	¿Productos inflamables y explosivos?			
85.14	¿Se toman las debidas precauciones durante el almacenamiento de los materiales y productos farmacéuticos con el objetivo de evitar la contaminación, confusión y contaminación cruzada?			
85.15	¿El almacenamiento efectúado garantiza que se mantenga la calidad de los productos farmacéuticos?			
	¿La distribución se efectúa estableciendo un sistema que asegura una adecuada rotación de los productos respetando el sistema "FEFO" o "FIFO" según corresponda?			
85.16	¿Cuenta con un sistema de cuarentena que permite identificar y controlar los materiales rechazados y productos farmacéuticos hasta su disposición final?			
85.17	¿El almacenamiento de los narcóticos se lo realiza de acuerdo a las convenciones internacionales y las leyes o regulaciones nacionales de narcóticos?			
85.18	¿Las áreas de almacenamiento cuentan con una iluminación adecuada que permita operar de forma segura? ¿Las luminarias cuentan con protección?			
85.19	¿El etiquetado de materiales y productos farmacéuticos se efectúa de acuerdo a las condiciones de almacenamiento basado en las pruebas de estabilidad?			
85.20	¿La infraestructura y espacio físico del establecimiento farmacéutico está directamente relacionada con su funcionalidad, seguridad y efectividad, considerando sus necesidades?			
85.21	¿Disponen de ventilación e iluminación adecuada y/o suministro de electricidad seguro?			
85.22	¿Cuentan con un sistema de iluminación de emergencia?			

85.23	¿Cuentan con cámaras frías, cuartos fríos o equipos subcero?			
85.24	¿En el caso del almacenamiento de productos de terceros, el establecimiento cuenta con instalaciones debidamente señalizadas?			
85.25	¿La gestión operativa de la bodega de almacenamiento es:?			
85.25.1	¿Bodega de almacenamiento organizado?			
85.25.2	¿Bodega de almacenamiento caótico sectorizado?			
Seguimiento de las condiciones de almacenamiento				
85.26	¿Se encuentran disponibles los registros de monitoreo de temperatura?			
	¿Los registros de temperatura muestran uniformidad en toda el área de almacenamiento?			
85.27	¿Se realiza una revisión y calibración de los equipos (por instituciones acreditadas por el Servicio de Acreditación Ecuatoriano - SAE) utilizados para el monitoreo y se conservan los registros?			
	¿Cada que tiempo se realiza esta revisión?			
85.28	¿Se conservan los registros de monitoreo durante al menos la vida útil del material o producto almacenado?			
	¿Cuánto tiempo?			
85.29	¿Se toman las medidas necesarias para proteger a los productos de agentes externos como temperatura, humedad, etc.?			
85.30	¿Se realiza un estudio de las condiciones ambientales (mapeo) de la bodega de almacenamiento para localizar los puntos críticos de fluctuación de temperatura y humedad relativa la más baja y la más alta dentro del área de almacenamiento?			
	¿Este estudio es monitoreado por lo menos durante 7 días consecutivos, mínimo tres veces al día cada 3 años?			
85.31	¿Se realiza el control diario y continuo de temperatura y humedad con registros de mínimo 3 veces al día?			
85.32	¿Cumple con las condiciones ambientales de temperatura y humedad?			
85.33	¿Las cámaras frías, cuartos fríos o equipos subcero para productos que requieran condiciones especiales de almacenamiento, se encuentran calificados?			
86	**REQUISITOS DE ALMACENAMIENTO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
86.1	¿Se cuenta con procedimientos, instrucciones y registros de todas las actividades realizadas en las áreas de almacenamiento?			
86.2	¿Los documentos describen claramente los procedimientos de almacenamiento, ruta de los materiales y productos farmacéuticos en caso de retirada del producto?			
86.3	¿Existe información escrita o electrónica para cada material o producto almacenado que indique condiciones, recomendaciones y precauciones?			

86.4	¿Se conservan los registros de cada entrega realizada?			
	¿Los mismos contiene la descripción de los productos, calidad cantidad, proveedor, número del lote del proveedor, fecha de recepción, número de lote asignado y fecha de vencimiento?			
	¿Los registros se conservan durante el período de vida útil de materiales y productos entrantes? ¿Y cuando corresponda 1 año adicional?			
86.5	¿Las transacciones y movimientos físicos se realizan en forma mecanizada y controlada por sistemas de hardware y software?			
86.5.1	¿Cuentan con registros electrónicos?			
86.5.2	¿Los sistemas informáticos están validados?			
86.5.3	¿Los sistemas informáticos disponen de procedimientos que protejan la integridad de los datos y realizan periódicamente copias de seguridad de los mismos?			
86.5.4	¿El software utilizado para el almacenamiento de las actividades realizadas en el establecimiento, permite?:			
86.5.4.1	Trazabilidad de productos en cualquier eslabón de la cadena de distribución así como en el mercado			
86.5.4.2	Manejo de información del estado de los productos y ubicación correspondiente a cuarentena, aprobado y rechazado			
86.5.4.3	Automatización de registros, documentación y reportes del producto y del establecimiento			
86.5.4.4	Garantiza el correcto desempeño, disponibilidad y fiabilidad de la información recogida en cada eslabón de la cadena de distribución, almacenamiento y/o transporte			
86.5.4.4.1	¿Esta información está disponible en caso que la autoridad sanitaria o quien ejerza su competencia lo solicite?			
86.6	¿Está restringido el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de almacenamiento?			
86.6.1	¿Está rotulada ésta restricción?			
86.7	¿Existen letreros y pictogramas que indiquen la prohibición de fumar, comer y beber en las áreas de almacenamiento?			
Etiquetado y envases				
86.8	¿Los contenedores donde se almacenan materiales y productos farmacéuticos no alteran su calidad y ofrecen una protección adecuada contra la contaminación bacteriana?			
86.9	¿La etiqueta de los contenedores contiene al menos la siguiente información:?			
86.9.1	Nombre del material			
86.9.2	Número de lote			
86.9.3	Fecha de caducidad o la fecha de la nueva prueba			
86.9.4	Condiciones de almacenamiento especificadas			
86.9.5	Referencia a la farmacopea, cuando corresponda			

86.9.6	Nombre y dirección del fabricante o compañía responsable de comercializar el producto			
Recepción de materiales y productos farmacéuticos				
86.10	¿Se realiza una revisión de cada entrega con la orden de compra y la respectiva verificación de la información que contiene la etiqueta del contenedor?			
	¿Se inspeccionan cuidadosamente los contenedores con el objetivo de detectar posibles contaminaciones, manipulaciones y daños?			
86.11	¿Se cuenta con personal capacitado y calificado para realizar muestreo a los contenedores en caso de ser necesario?			
86.12	Los materiales y productos farmacéuticos permanecen en cuarentena hasta su liberación o rechazo autorizado?			
86.13	¿Se cuenta con medidas necesaria para asegurar que los materiales y productos farmacéuticos rechazados no sean utilizados?			
Rotación y control de stock				
86.14	¿Existe inventarios periódicos de las existencias de los productos?			
	¿La conciliación de los materiales y productos en stock se efectúa comparando los stocks reales con los registrados?			
	¿En caso de existir discrepancias significativas (excedentes, pérdidas o mermas) estas se investigan como una verificación contra confusiones inadvertidas y / o problemas incorrectos? ¿Cuentan con procedimientos escritos?			
86.15	¿Los materiales y productos farmacéuticos de los contenedores usados parcialmente se usan antes que los contenedores sin abrir?			
86.16	¿Los contenedores dañados pasan previamente por el responsable de control de calidad antes de su aprobación o rechazo?			
Control de materiales obsoletos				
86.17	¿Se realiza una revisión continua de las existencias para detectar materiales y productos obsoletos?			
86.18	¿Se controla la fecha de caducidad de los productos?			
87	**PRODUCTOS DEVUELTOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
87.1	¿Las operaciones de retiro y productos devueltos se realizan de acuerdo a los procedimientos aprobados?			
	¿Se conservan los registros			
87.2	¿Los productos devueltos son almacenados en cuarentena y se devuelven como existencias después de su aprobación por el responsable de control de calidad?			
87.3	¿Los productos farmacéuticos devueltos de los pacientes a la farmacia se destruyen?			
88	**DESPACHO Y TRANSPORTE**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**

88.1	¿El transporte de los materiales y productos farmacéuticos hasta el destinatario se realiza siguiendo un procedimiento documento que garantice la integridad y calidad de los mismos?			
	¿Durante el transporte se mantienen las condiciones de almacenamiento? ¿Existe un procedimiento documentado en el que se establezca las condiciones de conservación de los diferentes tipos de productos durante el transporte en particular de los productos termolábiles y frágiles?			
88.2	¿Se toman las precauciones necesarias para que los productos sometidos a cadena de frío no entren en estado de congelación?			
88.3	¿Se utilizan dispositivos para monitorear la temperatura y humedad durante el transporte?			
	¿Existen registros?			
	¿Los equipos utilizados para el efecto están calibrados?			
88.4	¿El envío y transporte de materiales y productos farmacéuticos se realiza después de recibir una orden de entrega? ¿Se encuentran documentadas?			
88.5	¿Los procedimientos de envío de materiales y productos farmacéuticos se ejecutan tomando en cuenta su naturaleza? ¿Los productos que requieren conservación a temperatura controlada son trasportados por medios apropiados, de manera que garanticen el mantenimiento de la temperatura requerida?			
88.6	¿El contenedor brinda una protección adecuada contra las influencias externas y se encuentra etiquetado de forma clara, indeleble y no es fácilmente desprendible?			
88.7	¿Los registros utilizados para el envío contienen al menos la siguiente información?:			
88.7.1	Fecha de envío			
88.7.2	Nombre y dirección del cliente			
88.7.3	Descripción del producto como: nombre, forma de dosificación y concentración (si corresponde), forma farmacéutica, número de lote y cuantificación (cantidad despachada)			
88.7.4	Condiciones de transporte y almacenamiento			
88.8	¿Los registros están disponibles y son de fácil acceso?			
88.9	¿La distribución se efectúa estableciendo un sistema que asegura una adecuada rotación de los productos respetando el sistema "FEFO" o "FIFO" según corresponda?			
88.10	¿Las operaciones realizadas durante la distribución y transporte cuentan con los documentos respectivos que permitan obtener toda la información que garantice en caso necesario el retiro de cada unidad del lote distribuido?			
88.11	¿Se dispone de infraestructura necesaria para ejecutar correctamente el transporte de los productos?			
88.12	¿Los productos como los cartones o recipientes que los contienen conservan su identificación?			
88.13	¿Los productos son ubicados en ambientes con higiene y limpieza adecuados sin compartir el espacio con materiales de naturaleza incompatible?			

88.14	¿El personal involucrado en la cadena de distribución y transporte, incluyendo los conductores del o los vehículos, están capacitados para mantener las condiciones ambientales de los productos a ser transportados?			
88.15	¿El personal involucrado en la cadena de distribución y transporte, incluyendo los conductores del o los vehículos, están capacitados para reportar cualquier incidente y tomar medidas pertinentes en caso de emergencia y reciben entrenamiento sobre cómo verificar diariamente su vehículo?			
88.16	¿Se llevan registros de las capacitaciones dadas al personal involucrado en la cadena de distribución y transporte, incluyendo los conductores del o los vehículos, bitácoras de los vehículos y reportes de accidentes?			
88.17	¿El conductor permite al responsable de la recepción del producto la verificación de las condiciones del vehículo en el momento de la entrega?			
88.18	¿Para transportar productos que no necesitan cadena de frío el cajón del vehículo dispone de algún tipo de aislamiento o acondicionamiento especial para evitar las temperaturas extremas?			
88.19	¿Existe un plan de mantenimiento preventivo para los equipos utilizados para monitorear la temperatura y humedad de los productos durante su transporte?			
88.20	¿Para el caso de existencia de desviaciones en el mantenimiento de las especificaciones durante el transporte se evalúa y documenta el estado del producto según los procedimientos establecidos?			
88.21	¿Los vehículos que cuentan con sistemas de refrigeración y/o congelación están provistos de dispositivos de registros de temperatura continua o de otros dispositivos para el control de la cadena de frío situados en los puntos más críticos del vehículo?			
88.22	¿Se transportan productos afines para evitar contaminación, de conformidad con procedimientos implementados?			
88.23	¿Las averías de carga, el incumplimiento de las condiciones de conservación especificada, entre otros se registran, investigan y comunican por escrito al contratante?			
88.24	¿En caso de presentarse siniestro o robo del vehículo el titular del registro sanitario (titular de la autorización de comercialización) conoce que debe comunicar a la autoridad reguladora lo sucedido y se mantiene los registros respectivos?			
89	**RETIRO DEL PRODUCTO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
89.1	¿Existe un procedimiento para realizar el retiro del mercado de los productos farmacéuticos y materiales conocidos o sospechosos de ser defectuosos de forma rápida y efectiva?			
Observaciones:				

F) Firma del Director Técnico / Persona autorizada

Nombre del Director Técnico / Persona autorizada:

N.° de Cédula del Director Técnico / Persona autorizada:

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria	AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ	CÓDIGO:	FE-B.3.4.2-LF-02-03
	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS	F.REVISIÓN:	09/2026
		VERSIÓN N.°:	2.0

SECCIÓN I

1	SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA Y GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
1.1	¿Los productos biológicos, como cualquier producto farmacéutico, se fabrican de acuerdo con los requisitos de un sistema de calidad farmacéutica (PQS) basado en un enfoque del ciclo de vida?			
1.2	¿Los principios de la gestión de riesgos de calidad se usan para desarrollar la estrategia de control en todas las etapas de manufactura y control, incluyendo el abastecimiento y almacenamiento de materiales, flujo de materiales y personal, fabricación y empaquetado, control de calidad, garantía de calidad, actividades de almacenamiento y distribución?			
1.3	¿Se presta especial atención a los controles de materiales de partida, el control de cambios, el análisis de tendencias y la gestión de las desviaciones para garantizar la consistencia de la producción?			
1.4	¿Los sistemas de monitoreo se diseñan de manera que proporcionen una detección temprana de cualquier factor no deseado o imprevisto que pueda afectar la calidad, la seguridad y la eficacia del producto?			
1.5	¿La efectividad de la estrategia de control en el monitoreo, la reducción y la gestión de tales riesgos se revisa periódicamente y los sistemas son actualizados según sea necesario teniendo en cuenta el progreso científico y técnico?			
2	PERSONAL			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
2.1	¿El personal responsable de la producción y el control tiene una formación adecuada en disciplina científicas relevantes, tales como microbiología, biología, biometría, química, medicina, farmacia, farmacología, virología, inmunología, biotecnología y medicina veterinaria; junto con suficiente experiencia práctica para que puedan desempeñarse sus funciones?			
2.2	¿El personal relacionado con la producción, mantenimiento, análisis y cuidado de animales (e inspecciones) es vacunado con vacunas específicas adecuadas y son sometidos a controles médicos regulares?			
	¿Se conserva registros del personal que es impedido de trabajar en el área de producción por cambios en su estado de salud, que pudiera afectar de forma negativa la calidad del producto?			
	¿Se realizan exámenes médicos periódicos para evaluar la condición de salud del personal, cuyo alcance y frecuencia se establece según el nivel de riesgo para el producto y para el personal?			
2.3	¿Las capacitaciones en procedimientos de limpieza y desinfección, higiene y microbiología enfatizan el riesgo de contaminación microbiana y adventicia, la naturaleza de los microorganismos objetivos y los medios de crecimiento utilizados habitualmente?			

	¿Para minimizar la oportunidad de contaminación cruzada, se realizan restricciones al movimiento de todo el personal (incluido el personal de control de calidad, mantenimiento y limpieza) sobre la base de los principios de la Gestión de riesgos de calidad?			
2.4	¿Cuentan con medidas de control de contaminación (por ejemplo, medidas de descontaminación claramente definidas como un cambio completo de ropa y zapatos apropiados, y ducharse si corresponde) para aquel personal que requiere pasar desde áreas con exposición a microorganismos vivos, microorganismos genéticamente modificados, tejidos animales, toxinas, venenos o animales, a las áreas donde se manejan otros productos (inactivados o estériles) o diferentes organismos?			
2.5	¿Se restringe que el personal que trabaja en una instalación para animales ingrese a las áreas de producción donde existen riesgos potenciales de contaminación cruzada?			
2.6	¿El personal asignado a la producción de productos con el bacilo Calmette-Guérin (BCG) trabaja con otros agentes infecciosos, con cepas virulentas de Mycobacterium tuberculosis o con algún riesgo conocido de infección tuberculosa?			
	¿El personal asignado a la producción de productos con el bacilo Calmette-Guérin (BCG) es monitoreado cuidadosamente, con controles de salud regulares que controlan la infección de tuberculosis?			
2.7	¿El personal que trabaja en la fabricación de productos con BCG y en los alojamientos de animales pasa por un control de salud previo a ser asignado a otras unidades de fabricación?			
3	**MATERIALES DE PARTIDA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
3.1	¿La fuente, el origen y la idoneidad de las sustancias activas, de los materiales de partida (por ejemplo, crioprotectores y células alimentadoras), de los buffers y medios (por ejemplo, reactivos, medios de crecimiento, suero, enzimas, citoquinas, factores de crecimiento y aminoácidos) y otros componentes del producto terminado están claramente definidos y controlados, conforme a los principios establecidos en la guía de la OMS sobre las BPM para productos farmacéuticos? Ver apartado 14 del Informe n.° 37 de la OMS			
3.2	¿Los fabricantes conservan información que describa la fuente y la calidad de los materiales biológicos utilizados durante al menos 1 año después de la fecha de caducidad de los productos terminados?			
	¿Todos los proveedores de materiales de partida (es decir, los fabricantes) están calificados sobre la base de criterios documentados y un enfoque basado en el riesgo?			
	¿Se llevan a cabo evaluaciones periódicas del estado de los proveedores de materiales de partida?			
3.3	¿Se verifica la identificación y el monitoreo de cualquier variabilidad que pueda afectar los procesos biológicos?			

	Cuando los materiales de partida provienen de intermediarios que realizan operaciones de reempaquetado bajo los lineamientos de BPM (para productos farmacéuticos o para ingredientes farmacéuticos activos, según corresponda), ¿los intermediarios son calificados?			
	¿Se realiza una auditoría como parte de la calificación a los intermediarios de materiales de partida?			
3.4	¿Se realiza una prueba de identidad, o su equivalente, en cada lote de materiales de partida recibidos antes de su liberación?			
	¿El número de contenedores muestreados se justifica sobre la base de los principios de Gestión de Riesgos de Calidad (sus siglas en inglés QRM)? (Ver Sección IV del presente anexo)			
	¿La identificación de todos los materiales de partida cumple con los requisitos apropiados para la etapa de fabricación?			
	¿El nivel de pruebas está acorde con el nivel de calificación del proveedor y de la naturaleza de los materiales utilizados?			
	En el caso del material de partida utilizado para fabricar sustancias activas ¿el número de muestras se basa en criterios estadísticamente reconocidos y principios de Gestión de Riesgos de Calidad? Ver el apartado de Gestión de Riesgos de Calidad (Sección IV del presente anexo)			
	En el caso de materiales de partida y productos intermedios utilizados en la formulación del producto terminado ¿cada contenedor es muestreado para pruebas de identidad de acuerdo con los principios generales de las BPM para productos farmacéuticos o se han validado pruebas reducidas?			
3.5	¿El proceso de muestreo afecta la calidad del producto?			
	¿Los materiales de partida recibidos están en las condiciones adecuadas para evitar la contaminación y la contaminación cruzada?			
3.6	¿Se justifica cuando no se realiza el muestreo en el momento de la recepción de los materiales de partida, sino en el momento de uso?			
3.7	¿Está documentado y justificado el uso de materiales de partida que todavía no cuenten con los resultados de las pruebas necesarias para aprobarlos, y cuyos riesgos son evaluados bajo los principios de Gestión de Riesgos de Calidad (sus siglas en inglés QRM)?			
3.8	¿Se evalúa el riesgo de contaminación de los materiales de partida durante su paso a lo largo de la cadena de suministro, con especial énfasis en los agentes adventicios como los que causan Encefalopatía Espongiforme Transmisible (sus siglas en inglés TSE)?			
3.9	¿Cuando es necesario, se realiza la esterilización de los materiales de partida, ya sea por calor, irradiación o filtración?			
3.10	¿Los controles necesarios para garantizar la calidad de los materiales de partida estériles y del proceso de fabricación aséptica se basan en los principios y la orientación contenidos en las Buenas Prácticas de Manufactura actuales de la OMS para productos farmacéuticos estériles? Ver Anexo 6 del Informe n.° 45 de la OMS			

3.11	¿El transporte de materiales críticos, materiales de referencia, sustancias activas, tejidos y células humanos al sitio de fabricación se controla como parte de un acuerdo escrito de calidad entre las partes responsables, si son entidades comerciales diferentes?			
	¿Los sitios de fabricación tienen evidencia documentada de cumplimiento de las condiciones de almacenamiento y transporte especificadas, incluidos los requisitos de la cadena de frío, si es necesario?			
	¿La trazabilidad requerida, comenzando desde los establecimientos de tejidos hasta el(los) destinatario(s), e incluyendo la rastreabilidad de los materiales en contacto con las células o tejidos, es asegurada, mantenida y documentada?			
4	**LOTES DE SEMILLAS Y BANCOS CELULARES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
4.1	¿Se siguen las recomendaciones establecidas en las buenas prácticas de manufactura de la OMS para ingredientes farmacéuticos activos, específicamente la sección 18 del Anexo 2 del Informe 44 de la OMS sobre orientación específica para ingredientes farmacéuticos activos fabricados por cultivo celular/fermentación?			
4.2	¿Cuando se utilizan células humanas o animales como células alimentadoras en el proceso de manufactura, existen controles apropiados sobre su origen, prueba, transporte y almacenamiento?			
4.3	¿La producción de productos biológicos obtenidos por cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones y animales se base en un sistema de lotes de semillas maestros y de trabajo y/o bancos celulares? que es el comienzo del proceso de fabricación de ciertos productos biológicos (por ejemplo, vacunas)			
4.4	¿El número de generaciones (expresadas como pasajes o duplicaciones) entre el lote de semillas o el banco celular y el producto final, definido como máximo, es consistente con el expediente de registro sanitario (autorización de comercialización) y el mismo no se excede?			
4.5	¿Los cambios en el stock de células está detallado en un protocolo de validación y el mismo fue notificado a la ARN?			
4.6	¿El establecimiento y la manipulación de los Bancos Celulares Maestros (sus siglas en inglés MCBs) y los Bancos Celulares de Trabajo (sus siglas en inglés WCBs) se realizan en condiciones que sean apropiadas, utilizando un entorno adecuadamente controlado para proteger el lote de semillas, el banco celular y el personal que los maneja?			
	¿Durante el establecimiento del lote de semillas y el banco celular, ningún otro material vivo o infeccioso (como virus, líneas celulares o cepas microbianas) se manipula simultáneamente en la misma área o por las mismas personas?			
	¿Se realizan los procedimientos de cuarentena y liberación para los grupos maestros y de trabajo de los bancos celulares/lotes de semilla, incluida la caracterización adecuada y las pruebas de contaminantes?			

4.7	¿Se realiza una prueba de caracterización completa del Banco Celular Maestro (MCB), incluida la identificación genética?			
	¿Un nuevo MCB (de un clon inicial previo, MCB o WCB) es sometido a las mismas pruebas establecidas que el MCB original, a menos que se justifique lo contrario?			
	¿La viabilidad, la pureza y otros atributos que indican la estabilidad de los lotes de semillas y de los bancos celulares se controlan regularmente de acuerdo con criterios justificados?			
	¿La evidencia de la estabilidad y recuperación de los lotes y bancos de semillas está documentada y los registros se mantienen de una manera que permita la evaluación de la tendencia?			
4.8	¿Cada contenedor de almacenamiento está adecuadamente sellado, claramente etiquetado y es conservado a una temperatura adecuada?			
	¿Se mantiene un inventario de acciones ejecutadas?			
	¿La temperatura de almacenamiento se registra de forma continua y, cuando corresponde, se controla el nivel de nitrógeno líquido?			
	¿Se registra cualquier desviación de los límites establecidos y cualquier medida correctiva y preventiva tomada?			
	¿Las desviaciones de temperatura se detectan tan pronto como sea posible (por ejemplo, mediante el uso de un sistema de alarma para los niveles de temperatura y nitrógeno)?			
4.9	¿Los lotes de semillas y los bancos celulares se almacenan y se utilizan de tal manera que se minimizan los riesgos de contaminación o alteración (por ejemplo, almacenados en congeladores calificados a temperaturas ultrabajas o contenedores de almacenamiento de nitrógeno líquido)?			
	¿Las medidas de control para el almacenamiento de diferentes semillas y/o células en la misma área o equipo evitan la mezcla?			
	¿Se tiene en cuenta la naturaleza infecciosa de los materiales para evitar la contaminación cruzada?			
4.10	¿Los lotes maestros de semillas (sus siglas en inglés MSLs), los Bancos Maestros Celulares (sus siglas en inglés MCBs), y preferiblemente también los Lotes Maestros de Semillas (sus siglas en inglés WSLs) y los Bancos Celulares de Trabajo (sus siglas en inglés WCBs), se almacenan en dos o más sitios separados controlados a fin de minimizar el riesgo de pérdida total debido a un desastre natural, mal funcionamiento del equipo o error humano?			
	¿Cuentan con un plan de contingencia?			
4.11	¿Están definidas las condiciones de almacenamiento y manejo para los bancos celulares y bancos de semillas?			
	¿El acceso es controlado y restringido únicamente al personal autorizado, y se mantiene el registro del acceso apropiado?			
	¿Se almacenan los registros de ubicación, identidad e inventario de los contenedores individuales?			
	¿Una vez que se eliminan los contenedores del sistema de gestión del lote de semillas/banco celular, son devueltos al stock?			

5	INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
5.1	¿La empresa fabrica las preparaciones que contienen microorganismos vivos o virus vivos y realiza el llenado de los envases bajo la modalidad de campaña, sistemas cerrados y/o sistemas desechables, siguiendo los principios de QRM?			
5.2	¿Se tiene un QRM documentado para cada producto adicional en una instalación multiproducto de fabricación biológica, que puede incluir una evaluación toxicológica y de potencia basada en riesgos de contaminación cruzada?			
	¿Si la empresa está fabricando un producto bajo la modalidad de campaña, la misma fue notificada a la Agencia?			
5.3	¿Para la fabricación de un producto biológico bajo la modalidad de campaña, se implementan medidas adecuadas de descontaminación y limpieza en base al QRM?			
5.4	¿Durante la limpieza y la sanitización se considera que los procesos a menudo incluyen el manejo de medios de crecimiento y otros agentes que promueven el crecimiento?			
	¿Se llevan a cabo estudios de validación para garantizar la efectividad de la limpieza, sanitización y desinfección, incluida la eliminación de residuos de los agentes usados?			
	¿Se toman precauciones ambientales y de seguridad del personal durante los procesos de limpieza y sanitización?			
	¿El uso de agentes de limpieza y sanitización representa un riesgo importante para el rendimiento del equipo?			
	¿Cuando se utilizan sistemas abiertos durante el procesamiento (por ejemplo, durante la adición de suplementos de crecimiento, medios, buffers y gases, y durante el muestreo y manipulaciones asépticas durante el manejo de células vivas, como en productos de terapia celular), se establecen medidas de control para prevenir la contaminación, la mezcla y la contaminación cruzada?			
	¿Cuando se utilizan sistemas estériles de un sólo uso, como bolsas y conectores, los mismos están calificados con respecto a su idoneidad, integridad, lixiviables y extraíbles?			
5.5	¿Si los materiales de partida aprobados para el proceso de producción (como medios de cultivo, soluciones y buffers) se almacenan en pequeñas cantidades en el área de producción por un periodo de tiempo específico, los mismos se mantienen en condiciones de almacenamiento y controles apropiados?			
	¿Los materiales de partida mencionados en el apartado anterior son devueltos al stock general?			
	¿Los materiales utilizados para formular buffers, medios de crecimiento, entre otros; se pesan y se convierten en una solución en un área contenida utilizando protección local (como una cabina clasificada de pesaje) y fuera de las áreas de procesamiento aséptico para minimizar la contaminación por partículas de esta última?			
5.6	¿En las instalaciones de fabricación, la constante entrada y salida de personal se evita mediante el uso de vestuarios separados o mediante controles de procedimientos en los que se manejan los grupos de riesgo de bioseguridad 3 o 4?			

6	CONTENCIÓN			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
6.1	¿Se evita la diseminación aérea de microorganismos vivos y virus utilizados para el proceso de producción, incluidos los del personal?			
6.2	¿Se toman las precauciones adecuadas para evitar la contaminación del sistema de drenaje con efluentes peligrosos?			
	¿Los sistemas de drenaje se diseñan de tal forma que los efluentes puedan neutralizarse o descontaminarse eficazmente para minimizar el riesgo de contaminación cruzada?			
	¿Se consideran sistemas de descontaminación específicos y validados para los efluentes cuando se utilizan materiales infecciosos y/o potencialmente infecciosos para la producción?			
	¿Se cumplen las regulaciones locales para minimizar el riesgo de contaminación del ambiente externo de acuerdo con el riesgo asociado con la naturaleza biopeligrosa de los materiales de desecho?			
6.3	¿Se usan áreas de producción delimitadas o específicas para el manejo de células vivas capaces de persistir en el entorno de fabricación, para organismos patógenos del Grupo 3 o 4 de Riesgo de Bioseguridad y/o para organismos formadores de esporas hasta que se complete y verifique el proceso de inactivación?			
	¿Para *Bacillus anthracis, Clostridium tetani y Clostridium botulinum* , se utilizan instalaciones estrictamente especificadas o delimitadas para cada producto individual?			
	¿Se busca información actualizada sobre estos y otros agentes de alto riesgo o "especiales" a partir de los principales recursos de información?			
	¿Cuando la fabricación bajo la modalidad de campaña de organismos formadores de esporas se produce en una instalación o serie de instalaciones, solo se procesa un producto al mismo tiempo?			
6.4	¿La producción del producto relacionado con BCG se realiza en un área específica y mediante equipos y servicios especializados (como sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado) para minimizar el riesgo de contaminación cruzada?			
6.5	¿Los requisitos específicos de contención se aplican a la vacuna antipoliomielítica de conformidad con el plan de acción mundial de la OMS para minimizar el riesgo asociado a la instalación de poliovirus y las Directrices de la OMS para la producción segura y control de calidad de vacuna antipoliomielítica inactivada fabricada a partir de poliovirus salvajes?			
	¿Las medidas y los procedimientos necesarios para la contención (es decir, para proteger el medio ambiente y garantizar la seguridad del operador) entran en conflicto con los que garantizan la calidad del producto?			

6.6	¿Los sistemas de tratamiento del aire se diseñan, construyen y mantienen para minimizar el riesgo de contaminación cruzada entre las diferentes áreas de fabricación según sea necesario?			
	¿La necesidad de unidades específicas de tratamiento de aire o sistemas de paso único se basan en los principios de QRM, teniendo en cuenta la clasificación de riesgo biológico y los requisitos de contención del organismo pertinente, y los riesgos de los procesos y equipos?			
	¿En el caso de los organismos del Grupo 3 de Riesgos de Bioseguridad, el aire se recircula a alguna otra área en la instalación?			
	¿El aire sale a través de filtros de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA) que se revisan periódicamente para determinar el rendimiento?			
	¿Cuando se manipulan organismos del Grupo de Riesgo de Bioseguridad 4, se utiliza un sistema de ventilación específico sin recirculación y un filtrado HEPA del aire de salida?			
6.7	¿El equipo de contención primario está diseñado e inicialmente calificado para la integridad con el fin de garantizar que se evite el escape de agentes biológicos y/o material en el área de trabajo inmediata y en el entorno exterior?			
	¿Se realizan pruebas periódicas para garantizar que el equipo esté en condiciones adecuadas para su funcionamiento?			
6.8	¿Las actividades asociadas con la manipulación de agentes biológicos vivos (como la centrifugación y la mezcla de productos que pueden conducir a la formación de aerosoles) están contenidas de tal forma que se evite la contaminación de otros productos o la salida de agentes vivos al trabajo y/o ambiente exterior?			
	¿La viabilidad de tales organismos y su clasificación de riesgo biológico se toman en consideración como parte de la gestión de dichos riesgos?			
	¿Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratan de manera rápida y segura?			
	¿Están disponibles medidas validadas de descontaminación para cada organismo o grupo de organismos relacionados?			
	¿Cuando se trata de cepas diferentes de una sola especie de bacteria o virus muy similares, el proceso de descontaminación es validado con una cepa representativa, a menos que las cepas varíen significativamente en su resistencia al(a los) agente(s) descontaminante(s) utilizado(s)?			
6.9	¿Las áreas donde se manejan los grupos de riesgo de bioseguridad del Grupo 3 o 4 siempre tienen una presión de aire negativa en relación con el medio ambiente?			
	¿Las puertas con bloqueo de aire están interbloqueadas para evitar que se abran simultáneamente?			
	¿Las alarmas de presión diferencial están presentes donde se requiera, y son validadas y monitoreadas?			
6.10	¿Los filtros de ventilación son hidrofóbicos y están sujetos a pruebas de integridad a intervalos determinados por un enfoque de QRM?			

	¿Cuando sea necesario filtrar el aire de salida, se garantiza el cambio seguro de los filtros o se emplean carcasas filtro bolsa?			
	¿Una vez retirados, los filtros se descontaminan y se destruyen adecuadamente?			
6.11	¿Además del uso de filtros HEPA, se utilizan otras tecnologías de inactivación, como la inactivación de calor y la extracción de vapor para el aire de salida, para garantizar la inactivación efectiva de organismos patógenos del Grupo de Riesgos de Bioseguridad 3 y/o 4?			
7	**CUARTOS LIMPIOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
7.1	¿Como parte de la estrategia de control, el grado de control ambiental de la contaminación particulada y microbiana de las instalaciones de producción se adapta al producto intermedio o terminado, y también a la etapa de producción, teniendo en cuenta el nivel potencial de contaminación de los materiales de partida y los riesgos para el producto terminado?			
7.2	¿El programa de monitoreo ambiental se completa con métodos para detectar la presencia de los microorganismos específicos utilizados para la producción (por ejemplo, levadura recombinante y bacterias productoras de toxinas o polisacáridos)?			
	¿El programa de monitoreo ambiental incluye la detección de los organismos producidos y los agentes adventicios de los organismos de producción, especialmente cuando la fabricación bajo la modalidad de campaña se aplica sobre la base de los principios del QRM?			
8	**PRODUCCIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
8.1	Dado que las condiciones de cultivo, medios y reactivos están diseñados para promover el crecimiento de células u organismos microbianos, típicamente en estado axénico, ¿se verifica que la estrategia de control garantice que se tomen medidas efectivas para prevenir o minimizar la ocurrencia de biocarga, endotoxinas, virus de origen animal y humano, y metabolitos asociados?			
	¿El proceso de QRM es la base para implementar las medidas técnicas y organizativas necesarias para controlar los riesgos de contaminación y contaminación cruzada?			
	Entre las medidas técnicas y organizativas para controlar los riesgos de contaminación y contaminación cruzada, ¿cuál de las siguientes se realiza?:			
	a. Llevar a cabo el procesamiento y el llenado en áreas segregadas			
	b. La transferencia de material se realiza por medio de una esclusa de aire y un tipo apropiado de caja de paso con procedimientos de transferencia validados, cambio de ropa y lavado, y descontaminación efectiva del equipo			
	c. Recirculación de aire solo tratado (filtrado HEPA)			
	d. Adquirir conocimiento de las características claves (por ejemplo, patogenicidad, detectabilidad, persistencia y susceptibilidad a la inactivación) de todas las células, organismos y cualquier agente adventicio dentro de la misma instalación			

8.2	**e**. Se considere la aceptabilidad del trabajo simultáneo en casos en que la producción se caracteriza por lotes pequeños y múltiples de diferentes materiales de partida (por ejemplo, productos basados en células) teniendo en cuenta factores como el estado de salud de los donantes y el riesgo de pérdida total de un producto desde o para pacientes específicos durante el desarrollo de la estrategia de control de contaminación cruzada			
	f. Prevenir el riesgo de organismos vivos y esporas que entren en áreas o equipos no relacionados abordando todas las rutas posibles de contaminación cruzada (por ejemplo, a través del sistema HVAC) mediante el uso de componentes de un solo uso y sistemas cerrados			
	g. Realizar monitoreo ambiental específico del microorganismo que se fabrica en áreas adyacentes mientras se presta atención a los riesgos de contaminación cruzada derivados del uso de ciertos equipos de monitoreo (como el utilizado para el monitoreo de partículas en el aire) en áreas que manejan organismos vivos y/o formadores de esporas			
	h. Utilizar producción bajo la modalidad de campaña (ver la sección 9 a continuación)			
8.3	¿Cuando corresponde, el área de preparación del inóculo se diseña de modo que controla eficazmente el riesgo de contaminación y está equipada con una campana o cubierta de seguridad biológica para la contención primaria?			
8.4	¿Si es posible, los medios de crecimiento se esterilizan in situ mediante calor o filtros retentivos microbianos en línea (filtros de esterilización en línea)?			
	¿Los filtros retentivos microbianos en línea (filtros de esterilización en línea) se utilizan para la adición rutinaria de gases, medios, ácidos, álcalis, entre otros, a fermentadores o biorreactores?			
8.5	¿Los datos del monitoreo continuo de ciertos procesos de producción (como la fermentación) forman parte del registro del lote?			
	¿Cuando se utiliza un cultivo continuo, se tiene en cuenta consideraciones especiales tales como la temperatura, el pH, la pO2, el CO2 y la tasa de alimentación o fuente de carbono con respecto al crecimiento de las células?			
8.6	¿En los casos en que se realiza un proceso de inactivación o eliminación viral, se toman medidas (por ejemplo, en relación con el diseño de la instalación, flujo unidireccional y equipo) para evitar el riesgo de recontaminación de los productos tratados por productos no tratados?			
8.7	¿Los principios de QRM se aplican para idear o diseñar la estrategia de control con respecto al equipo que se utiliza con fines de purificación y los componentes asociados cuando se utilizan en la fabricación bajo modalidad de campaña y en instalaciones multiproducto?			
	¿Si se realiza la reutilización de componentes en diferentes etapas de procesamiento de un producto, la misma es validada?			

	¿Se definen y validan los criterios de aceptación, las condiciones de operación, los métodos de regeneración, los métodos de vida útil y de desinfección o esterilización, el proceso de limpieza y el tiempo de mantenimiento entre el uso de los componentes reutilizados?			
	¿Se realiza la reutilización de componentes para diferentes productos?			
8.8	¿Cuando se dispone de información adversa de donantes (humanos o animales) después de la adquisición y/o procesamiento, y esta información se relaciona con la calidad del producto, entonces se toman las medidas apropiadas, incluida la retirada del producto, si corresponde?			
8.9	¿Si se utiliza antibióticos durante las etapas iniciales de la producción para ayudar a prevenir la contaminación microbiana o para reducir la carga biológica, el uso de antibióticos está justificado y se elimina del proceso de fabricación en la etapa especificada en el registro sanitario (autorización de comercialización)?			
	¿Los niveles residuales aceptables están definidos y validados?			
	¿La penicilina y otros antibióticos betalactámicos se utilizan en alguna etapa del proceso?			
8.10	¿Está implementado un procedimiento para abordar la falla de los equipos y/o accesorios (como la falla del filtro de ventilación) que incluye una revisión del impacto del producto?			
	¿Si se descubren fallas luego del lanzamiento del lote, se notifica a la ARN del país y se considerar la necesidad de retirar el lote?			
9	**FABRICACIÓN DE OTROS PRODUCTOS BIOLÓGICOS BAJO LA MODALIDAD DE CAMPAÑA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
9.1	¿La decisión de utilizar una instalación o línea de llenado para la fabricación bajo la modalidad de campaña se justifica de manera documentada y se basa en un enfoque de riesgo sistemático para cada producto (o cepa) teniendo en cuenta los requisitos de contención y el riesgo de contaminación cruzada del próximo producto?			
	¿Se validan los procedimientos de cambio de campaña, incluidas las técnicas sensibles utilizadas para la determinación de residuos?			
	¿Se definen criterios de aceptación de limpieza adecuados sobre la base de la toxicología de los residuos de productos de la última campaña, según corresponda?			
	¿El equipo asignado a la producción continua o a la producción de campaña de lotes sucesivos del mismo producto intermedio pasa por un proceso de limpieza a intervalos validados apropiados para evitar la acumulación y el arrastre de contaminantes (como degradantes del producto o niveles objetables de microorganismos)?			

9.2	¿Para las operaciones finales (formulación y llenado) la utilización de instalaciones específicas o el uso de campañas en la misma instalación se basa en un análisis de las características específicas del producto biológico que se fabrica, en las características de los productos biológicos a fabricar bajo campaña, las tecnologías de llenado utilizadas (como los sistemas cerrados de un solo uso) y las regulaciones locales de la ARN?			
9.3	¿El cambio de campaña implica la descontaminación/esterilización intensiva (si es necesario) y la limpieza del equipo y el área de fabricación?			
	¿La descontaminación/esterilización (si es necesario) y la limpieza incluyen todos los equipos y accesorios utilizados durante la producción, así como la instalación misma?			
	¿Se llevan a cabo las siguientes consideraciones?:			
	a. Los desechos se eliminan del área de fabricación o se envían al sistema de bioresiduos de manera segura			
	b. Los materiales son transferidos por un procedimiento validado			
	c. La unidad de calidad confirma la limpieza del área mediante inspección y revisa los datos de cambio de campaña (incluidos los resultados de monitoreo) antes de liberar el área para el siguiente producto			
9.4	¿El disolvente correspondiente para el producto se llena en la misma instalación en línea con la estrategia de fabricación bajo la modalidad de campaña definida para el producto terminado?			
9.5	¿Cuando se considera la fabricación bajo la modalidad de campaña, la disposición de la instalación y el diseño del establecimiento y el equipo permiten una limpieza y descontaminación/esterilización efectivas (si es necesario) en base a los principios de QRM y los procedimientos validados posteriores a la campaña de producción?			
	¿Se considera en la etapa de diseño de la instalación la necesidad de fumigación?			
10	**ETIQUETADO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
10.1	¿La información provista en la etiqueta interior (también llamada etiqueta del envase) y en la etiqueta exterior (en el empaque) es clara y legible?			
10.2	¿La información clave mínima está impresa en la etiqueta interior, y se proporciona información adicional en la etiqueta externa (por ejemplo, cartón) y/o folleto del producto, conforme lo establecido en la normativa nacional vigente?			
10.3	¿La idoneidad de las etiquetas para temperaturas de almacenamiento bajas y ultrabajas es verificada, si corresponde?			
	¿La etiqueta permanece correctamente adherida al contenedor en diferentes condiciones de almacenamiento durante la vida útil del producto?			
	¿La etiqueta y su adhesivo tiene un efecto adverso en la calidad del producto causado por lixiviación, migración y/u otros medios?			
11	**VALIDACIÓN**			

11	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
11.1	¿Los procesos biológicos, el manejo de materiales vivos y el uso de la fabricación bajo la modalidad de campaña, si corresponde, cuentan con su respectiva validación de proceso y limpieza?			
11.2	¿Se utiliza un enfoque QRM para determinar el objetivo y el alcance de la validación?			
11.3	¿Todos los procesos biológicos críticos (incluyendo inoculación, multiplicación, fermentación, interrupción celular, inactivación, purificación, eliminación de virus, eliminación de aditivos tóxicos y dañinos, filtración, formulación y llenado aséptico) están sujetos, según corresponda, a la validación del proceso?			
	¿Los parámetros de control de fabricación a validar incluyen secuencias de adición específicas, velocidades de mezcla, controles de tiempo y temperatura, límites de exposición a la luz y contención?			
11.4	¿Después de que se hayan finalizado los estudios de validación del proceso inicial y haya comenzado la producción de rutina, los procesos críticos están sujetos a monitoreo y evaluación de tendencias con el objetivo de asegurar la consistencia y detectar cualquier variabilidad inesperada?			
	¿La estrategia de monitoreo está definida, tomando en consideración factores tales como la variabilidad inherente, la complejidad de los atributos de calidad y la heterogeneidad de los productos biológicos?			
	¿Está implementado un sistema o sistemas para detectar las desviaciones no planeadas del proceso tal como se diseñaron para garantizar que el proceso permanezca en un estado de control?			
11.5	¿Se valida la limpieza para confirmar la eficacia de los procedimientos de limpieza diseñados para eliminar sustancias biológicas, medios de crecimiento, reactivos de proceso, agentes de limpieza, agentes de inactivación, entre otros?			
	¿Se presta especial atención a la validación de la limpieza cuando se realiza la fabricación bajo la modalidad de campaña?			
11.6	¿Los procesos críticos para la inactivación o eliminación de microorganismos potencialmente dañinos del Grupo 2 o superior de Riesgo de Bioseguridad, incluidos los genéticamente modificados, están sujetos a validación?			
11.7	¿La revalidación del proceso es realizada a intervalos regulares predeterminados de acuerdo con consideraciones de riesgo?			
11.8	¿La integridad y los tiempos de espera especificados de los contenedores utilizados para almacenar productos intermedios son validados, a menos que dichos productos intermedios se preparen y se usen de inmediato?			
12	**CONTROL DE CALIDAD**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**

12.1	¿Como parte de los procedimientos de muestreo y prueba de control de calidad para materiales biológicos y productos, se presta especial atención a la naturaleza de los materiales que se muestrean (por ejemplo, la necesidad de evitar la contaminación, garantizar la biocontención y/o los requisitos de la cadena de frío) a fin de garantizar que las pruebas realizadas sean representativas?			
12.2	¿Las muestras de referencia de los materiales de partida de los biológicos se conservan en las condiciones de almacenamiento recomendadas durante al menos 1 año después de la fecha de caducidad del producto final correspondiente?			
	¿Las muestras de referencia de otros materiales de partida (que no sean solventes, gases y agua), así como productos intermedios para los cuales no se pueden analizar los parámetros críticos en el producto final, se conservan durante al menos 2 años después de la liberación del producto si su estabilidad lo permite durante su periodo de almacenamiento?			
	¿Las muestras de retención de un producto terminado se almacenan en su empaque final en las condiciones de almacenamiento recomendadas durante al menos 1 año después de la fecha de caducidad?			
12.3	¿Para productos basados en células, se realizan pruebas microbiológicas (por ejemplo, pruebas de esterilidad o controles de pureza) en cultivos de células o bancos de células libres de antibióticos y otras sustancias inhibidoras para proporcionar evidencia de la ausencia de contaminación bacteriana y fúngica, y poder detectar organismos exigentes cuando sea apropiado?			
	¿Cuando se usan antibióticos, se eliminan por filtración en el momento de la prueba?			
12.4	¿La trazabilidad, el uso adecuado y el almacenamiento de las normas de referencia se garantizan, definen y registran?			
	¿La estabilidad de los estándares de referencia es monitoreada y la tendencia de su desempeño es evaluada?			
12.5	¿Todos los estudios de estabilidad, incluida la estabilidad en tiempo real/condiciones reales, la estabilidad acelerada y las pruebas de estrés, se llevan a cabo de acuerdo con las guías pertinentes de la OMS y otras directrices u otros documentos reconocidos? Ver Anexo 3 del Informe Técnico 57 de la OMS del Comité de Expertos en Estandarización biológica			
	¿El análisis de tendencias de los resultados de los estudios de estabilidad aseguran la detección temprana de cualquier desvío en el proceso o ensayo, y esta información es parte del PQR de los productos biológicos?			
12.6	¿Para los productos en los que el control de la estabilidad en curso normalmente requeriría pruebas con animales, y no se dispone de técnicas alternativas o validadas apropiadas, la frecuencia de las pruebas tiene un enfoque basado en el riesgo?			
12.7	¿Todos los métodos analíticos utilizados en el control de calidad y en el proceso de control de productos biológicos están bien caracterizados, validados y documentados a un nivel satisfactorio para obtener resultados confiables?			

	¿Los parámetros fundamentales de esta validación incluyen linealidad, exactitud, precisión, selectividad / especificidad, sensibilidad y reproducibilidad?			
12.8	¿Para los métodos de prueba descritos en las monografías farmacopeicas relevantes, se realiza la calificación del equipo de prueba de laboratorio y el personal?			
	¿Se demuestra precisión de repetición y precisión de comparación en el caso de pruebas en animales?			
	¿La repetibilidad y la reproducibilidad se demuestran revisando los datos de prueba retrospectivos?			
	¿Además de los parámetros comunes típicamente usados para validar ensayos (como exactitud y precisión), se consideran mediciones adicionales (por ejemplo, del rendimiento de las referencias, reactivos críticos y/o líneas celulares) durante la validación de bioensayos basados en la naturaleza biológica del ensayo y reactivos utilizados?			
12	**DOCUMENTACIÓN (REGISTROS DE PROCESAMIENTO POR LOTES)**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
13.1	¿Los registros de procesamiento de los lotes de producción regular proporcionan un reporte completo de las actividades de fabricación de cada lote de producto biológico que demuestra que ha sido producido, probado y dispensado en contenedores de acuerdo con los procedimientos aprobados?			
	¿En el caso de las vacunas, el fabricante prepara un registro del procesamiento por lote y un protocolo de resumen para cada lote para la liberación del lote por la ARN?			
	¿La información incluida en el protocolo resumido de producción y control sigue las directrices establecidas por la OMS para la liberación de lotes de vacunas (Anexo 2 del Informe 61 de la OMS del Comité de Expertos en Estandarización Biológica)?			
13.2	¿Los registros de lotes de fabricación se conservan durante al menos 1 año después de la fecha de vencimiento del lote del producto biológico y pueden obtenerse fácilmente para su inspección por la ARN?			
13.3	¿El establecimiento cuenta con documentación adicional de los materiales de partida, tal como: la fuente, el origen, la cadena de suministro, el método de fabricación y los controles aplicados para garantizar un nivel adecuado de control, incluida la calidad microbiológica si corresponde?			
13.4	¿El establecimiento cuenta con una definición específica de qué materiales constituyen un lote, particularmente células somáticas en el contexto de los medicamentos de terapias avanzadas (sus siglas en inglés ATMPs)?			
	¿Para situaciones autólogas y mezcladas o armonizadas por donantes, el producto manufacturado es tratado como un lote?			
14	**USO DE ANIMALES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
14.1	¿Se toman las precauciones necesarias cuando las instalaciones para animales están presentes en un sitio de fabricación?			
	¿La presencia de animales vivos en el área de producción es evitada, a menos que se justifique lo contrario?			

14.2	¿Si se requiere la extracción de tejidos u órganos de animales, se toma especial cuidado para evitar la contaminación del área de producción (por ejemplo, se realizan procedimientos de desinfección apropiados)?			
14.3	¿Las áreas utilizadas para realizar pruebas con animales o microorganismos están bien separadas de las instalaciones utilizadas para la fabricación de productos y tienen completamente separados los sistemas de ventilación y el personal?			
	¿Se toma en consideración la separación de las diferentes especies de animales antes y durante las pruebas, así como el proceso de aclimatación animal necesario, como parte de los requisitos de la prueba?			
14.4	¿Además de vigilar el cumplimiento de las reglamentaciones de TSE, otros agentes adventicios que son motivo de preocupación (incluidos los causantes de enfermedades zoonóticas y enfermedades en animales de origen) también se controlan y registran de acuerdo con el asesoramiento especializado sobre el establecimiento de dichos programas?			
	¿Los casos de mala salud que ocurran en los animales fuente/donantes son investigados con respecto a su idoneidad y la idoneidad de los animales en contacto para su uso continuo (por ejemplo, en la fabricación, como fuentes de materiales de partida, y para el control de calidad y prueba de seguridad)?			
	¿Las decisiones son documentadas?			
14.5	¿Se establece un procedimiento de retrospección en relación con el proceso de toma de decisiones utilizado para evaluar la continua idoneidad de la sustancia activa biológica o producto terminado en el que se han utilizado o incorporado materias primas de origen animal?			
	¿El período de retiro de los agentes terapéuticos utilizados para tratar animales de origen/donantes es documentado y se toma en cuenta al considerar la eliminación de esos animales del programa por períodos definidos?			
14.6	¿Se tiene especial cuidado para prevenir y monitorear las infecciones en animales fuente/donantes?			
	¿Las medidas adoptadas cubren aspectos tales como fuentes, instalaciones, cría, procedimientos de bioseguridad, regímenes de prueba, control de camas y materiales de alimentación, suministro de aire fresco al 100%, diseño apropiado del sistema HVAC, suministro de agua y condiciones adecuadas de temperatura y humedad para la especie que está siendo utilizada?			
	¿Se cumplen los requisitos de la monografía de la farmacopea para los animales Libre de Patógenos Específicos (SPF)?			
	¿El monitoreo de la vivienda y la salud es definida también para otras categorías de animales (por ejemplo, manadas o rebaños sanos)?			
14.7	¿Para los productos fabricados a partir de animales transgénicos, se mantiene la rastreabilidad en la creación de tales animales a partir de los animales de origen?			
	¿Se toman en cuenta los requisitos nacionales para los cuartos de animales, su cuidado y cuarentena?			

14.8	¿Para diferentes especies y líneas de animales, los criterios claves se definen, monitorean y registran?			
14.9	¿Los animales, los agentes biológicos y las pruebas llevadas a cabo se identifican adecuadamente para evitar cualquier riesgo de mezcla y para controlar todos los peligros identificados?			
14.10	¿El diseño de la instalación garantiza un flujo unidireccional y segregado de animales sanos, animales inoculados y áreas de descontaminación de desechos?			
	¿El personal y los visitantes siguen un flujo definido para evitar la contaminación cruzada?			
SECCIÓN II				
15	**QUEJAS Y RECLAMOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
15.1	¿Está documentado e implementado un procedimiento para la revisión de las quejas y otra información relativa a los productos potencialmente defectuosos y son tomadas las acciones correctivas?			
15.2	¿Está designada una persona responsable de manejar las quejas, y es quien decide las medidas a tomar, junto con personal de apoyo suficiente para que le asista?			
15.3	¿Si esta persona es diferente de la persona autorizada, esta última está al tanto de cualquier denuncia, investigación o retiro de producto del mercado?			
15.4	¿Existen procedimientos escritos que describen las medidas a ser tomadas, incluida la necesidad de considerar el retiro de producto del mercado, en el caso de una denuncia relativa a un posible defecto del producto?			
15.5	¿La investigación de la queja puede contemplar si esta es debida o causada por falsificación?			
15.6	¿Cualquier queja relativa a un defecto del producto es registrada con todos los detalles originales y completamente investigada y la persona responsable del control de calidad es normalmente involucrada en la revisión de este tipo de investigaciones?			
15.7	¿Si se descubre un producto defectuoso o se sospecha de un lote, la revisión e investigación es extendida a otros lotes que pudieran contener producto reprocesado del lote defectuoso?			
15.8	¿En caso de ser necesario, las medidas de seguimiento incluyen el retiro del producto del mercado?			
15.9	¿Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como consecuencia de una queja son registradas y referenciadas a los registros de manufactura de los lotes correspondientes?			
15.10	¿Los registros de las quejas son revisados periódicamente para detectar cualquier indicación de problemas específicos o recurrentes, que requieran atención y que pudieran justificar la retirada de los productos del mercado?			

15.11	¿Las autoridades competentes son informadas de las acciones consideradas frente a una posible falla de manufactura, deterioro del producto, la falsificación o cualquier problema crítico de calidad con un producto?			
16	**PRODUCTOS RETIRADOS DEL MERCADO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
16.1	¿Existe un sistema para retirar del mercado los productos que se sabe o se sospecha que son defectuosos, con prontitud y eficacia?			
16.2	¿La persona autorizada es responsable por la ejecución y coordinación del retiro del producto?			
	¿Se cuenta con personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro de producto con el apropiado grado de urgencia?			
16.3	¿Existen procedimientos escritos y evidencias de cualquier actividad de retiro de producto, y la revisión y actualización periódica de dichos documentos y evidencias?			
	¿Las operaciones de retiro son iniciadas de inmediato hasta el nivel requerido en la cadena de distribución?			
16.4	¿Los procedimientos escritos de retiro incluyen instrucciones para almacenar productos retirados del mercado en un área separada y segura mientras se decide su destino?			
16.5	¿Todas las autoridades competentes de todos los países a los que un determinado producto se ha distribuido, son informadas de inmediato de cualquier intención de retirar el producto, ya que es, o se sospecha que es defectuoso?			
16.6	¿Los registros de distribución están fácilmente disponibles para la persona autorizada y contienen información suficiente sobre los mayoristas y los clientes a quienes fue suministrado el producto directamente (incluyendo los productos exportados, quienes han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas) para permitir una recuperación efectiva?			
16.7	¿El progreso del proceso de retiro de producto del mercado es monitoreado y registrado?			
	¿Los registros incluyen la disposición del producto, y se emite un informe final que incluye la conciliación entre las cantidades de los productos entregadas y recuperadas?			
16.8	¿La eficacia de las medidas a tomar para el retiro es probada y evaluada periódicamente?			
17	**MATERIALES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NC**
17.1	¿Se garantiza que ningún material usado en operaciones tales como limpieza, lubricación de equipos, control de plagas, entra en contacto directo con el producto?			
17.2	¿Existe un procedimiento que garantice que los materiales y productos terminados son puestos en cuarentena inmediatamente después de la recepción o procesamiento hasta que sean liberados para su uso o distribución?			

17.3	¿Los materiales y productos son almacenados en las condiciones apropiadas establecidas por el fabricante?			
17.4	¿Los materiales y productos son almacenados en un orden tal que se realiza la segregación de los lotes y la rotación de las existencias?			
17.5	¿Se cumple la regla adoptada para la rotación de inventarios?			
17.6	¿El agua utilizada en la fabricación de medicamentos es la adecuada para el uso previsto?			
17.7	¿Se involucra al personal pertinente (que tiene un profundo conocimiento en el producto y en los proveedores) en la compra de materiales de partida?			
17.8	¿Los materiales de partida se adquieren sólo de fabricantes aprobados por el área de Calidad?			
17.9	¿Los aspectos críticos de la producción y el control de los materiales de partida, incluidos los requisitos de manipulación, etiquetado y envasado, quejas, los procedimientos de rechazo, son acordados entre el fabricante y el proveedor en el contrato?			
17.10	¿Los contenedores son revisados para comprobar que el envase y el sello no han sido alterados?			
17.11	¿Existe un procedimiento de recepción de los materiales para verificar que el envío corresponde al pedido?			
17.12	¿Los recipientes son limpiados y etiquetados, con la información prescrita, cuando es necesario?			
17.13	¿Se mantiene la información adicional en los contenedores, cuando se adicionan etiquetas?			
17.14	¿Se registra y se notifica al departamento de control de calidad algún daño en los contenedores o cualquier otra situación que pude afectar la calidad de los materiales?			
17.15	Cuando la entrega de material se compone de diferentes lotes ¿Se considera cada lote como independiente para el muestreo, las pruebas y liberación?			
17.16	¿Se encuentran debidamente etiquetados los materiales de partida en el área de almacenamiento?			
17.17	¿Las etiquetas tienen como mínimo la siguiente información:			
	a. ¿El nombre con que se designa el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia?			
	b. ¿El número del lote asignado por el proveedor y, a la recepción, el número de control o de lote dado por el fabricante?			
	c. ¿El estado de calidad de los contenidos (cuarentena, en prueba, liberado, rechazado, devuelto, o retirado)?			
	d. ¿Cuando corresponda, la fecha de caducidad y/o la fecha después de la cual se hace necesaria un re-análisis?			
17.18	¿Se realiza prueba de identidad a cada recipiente de material de partida (ingredientes activos y excipientes)?			
17.19	¿Los recipientes de material a granel que ha sido muestreado, se encuentra identificado?			

17.20	¿Se garantiza el uso exclusivo del material de partida autorizado por el departamento de control de calidad y que se encuentra dentro del tiempo de vida útil?			
17.21	¿Existe procedimiento para asegurar que los materiales de partida son dispensados (pesados, medidos, colocados en envases limpios y etiquetados) solamente por las personas designadas?			
17.22	¿El proceso de dispensación de principios activos involucra el ajuste de cantidades a fraccionar acorde a la potencia reportada por Control de Calidad?			
17.23	¿Se controla y registra independiente el peso y/o volumen de cada material dispensado?			
17.24	¿Se mantienen juntos y visiblemente etiquetados los materiales dispensados para cada lote del producto terminado?			
MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE				
17.25	¿Se compra, maneja y controlan los materiales de envase primario y etiquetas como material de partida? ¿Se realizan pruebas físicas y microbiológicas al material de envase?			
17.26	¿Los materiales de envasado impresos son almacenados en condiciones de seguridad?			
17.27	¿Las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos se almacenan y transportan en contenedores cerrados independientes?			
17.28	¿Se identifica cada entrega o partida de material de embalaje impreso o primario?			
17.29	¿El material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto es destruido?			
17.30	¿Se registra el destino que se le asigna?			
17.31	¿Todos los productos y materiales de empaque a ser usados son revisados en su dispensación para identidad, cantidad y conformidad con las instrucciones de empaque?			
PRODUCTOS INTERMEDIOS A GRANEL				
17.32	¿Los productos intermedios y productos a granel se mantienen en las condiciones apropiadas?			
17.33	¿Están definidas las condiciones para el mantenimiento de los productos intermedios y productos a granel?			
17.34	¿Los productos intermedios y a granel son manejados como materiales de partida?			
PRODUCTOS TERMINADOS				
17.35	¿Los productos terminados permanecen en cuarentena hasta la liberación definitiva?			
17.36	¿Una vez liberados los productos terminados son almacenados como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante?			
17.37	¿Existe un procedimiento para la evaluación y autorización de comercialización (liberación de producto) de los productos terminados?			
MATERIALES RECHAZADOS, RECUPERADOS, REPROCESADOS Y REELABORADOS				
17.38	¿Están identificados y almacenados en áreas separadas y restringidas los materiales y productos rechazados?			
17.39	¿Son devueltos a los proveedores, o reprocesados, o eliminados?			

17.40	¿Las decisiones sobre los materiales y productos rechazados son aprobadas por el personal autorizado y debidamente registradas?			
17.41	¿Existe un procedimiento para el manejo de materiales reprocesados, recuperados y retrabajados?			
17.42	¿El reproceso es permitido sólo si la calidad del producto final no se ve afectada y se cumplen todas las especificaciones?			
17.43	¿Se mantiene registro de la reelaboración o recuperación?			
17.44	¿Se registra el reprocesado y se asigna un nuevo número al lote reprocesado?			
17.45	¿Existe un procedimiento para introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas en otro lote del mismo producto en una etapa determinada?			
17.46	¿Existe un procedimiento que evalúe los riesgos involucrados para llevar a cabo la recuperación de un producto?			
17.47	¿Esta recuperación se registra?			
17.48	¿Se llevan a cabo pruebas adicionales por parte de control de calidad para un producto que ha sido reprocesado, reelaborado o en el cual se ha incorporado un producto recuperado?			
PRODUCTOS RETIRADOS				
17.49	¿Los productos retirados son identificados y almacenados por separado en un área segura?			
PRODUCTOS DEVUELTOS				
17.50	¿Existe procedimiento para el manejo de los productos devueltos donde se especifica las responsabilidades de control de calidad?			
17.51	¿Los productos devueltos se destruyen a menos que exista certeza de que su calidad es satisfactoria?			
17.52	¿Se tienen en cuenta la naturaleza del productos, sus condiciones de almacenamiento y su histórico en la evaluación de calidad?			
REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVOS				
17.53	¿Se registra la recepción y preparación de reactivos y medios de cultivo?			
17.54	¿Existen procedimientos escritos para la preparación de los reactivos?			
17.55	¿Éstos se encuentran debidamente etiquetados?			
17.56	La etiqueta indica: ¿La concentración, el factor de estandarización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la re estandarización, y las condiciones de almacenamiento?			
17.57	¿La etiqueta está firmada y fechada por la persona que prepara el reactivo?			
17.58	¿Existe procedimiento escrito para verificar si los medios de cultivo son apropiados cada vez que se preparan y utilizan? ¿Se aplican controles positivos y negativos? ¿Existen registros?			
ESTANDARES DE REFERENCIAS				

17.59	¿Se tiene establecido el uso de estándares oficiales de referencia, cuando existen?			
17.60	¿Los patrones de referencia oficiales se utilizan sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente?			
17.61	¿Los patrones de referencia preparados por el productor son probados, liberados y almacenados en la misma forma que los patrones oficiales?			
17.62	¿Se mantienen bajo la responsabilidad de una persona designada en un área segura?			
17.63	¿Se tienen establecidos patrones secundarios o de trabajo?			
17.64	¿Se asegura su normalización mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares?			
17.65	¿Están etiquetados los patrones de referencia con al menos la siguiente información:			
	a. ¿Nombre de la materia?			
	b. ¿Número de lote y número de control?			
	c. ¿Fecha de preparación?			
	d. ¿Vida útil?			
	e. Potencia?			
	f. ¿Las condiciones de almacenamiento?			
17.66	¿Están los estándares de referencia preparados en el laboratorio, estandarizados contra estándares de referencia oficial cuando éstos estén disponibles?			
17.67	¿La estandarización se realiza inicialmente y a intervalos regulares posteriormente?			
17.68	¿Se garantiza la calidad de los patrones de referencia durante su almacenamiento y empleo?			
MATERIALES DE DESECHO				
17.69	¿Se tienen establecidas las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados?			
17.70	¿Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables son almacenados en contenedores, separados, y cerrados de conformidad a la legislación nacional?			
17.71	¿No se permite la acumulación de materiales desechados?			
17.72	¿Son recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y son eliminados en forma segura y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes?			
MISCELANEOS				
17.73	¿Se garantiza que rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación y materiales sanitizantes no contaminan equipos, materiales de partida, materiales de envasado, materiales en proceso o productos terminados?			
18	**ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCIÓN Y/O TRANSPORTE**			
	PERSONAL			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**

18.1	¿Se cuenta con un número adecuado de personal calificado, capacitado y con el conocimiento técnico suficiente en lo referente a buenas prácticas de almacenamiento, distribución y transporte, para lograr los objetivos de garantía de calidad farmacéutica?			
18.2	¿El personal recibe la capacitación adecuada en relación con las buenas prácticas de almacenamiento, distribución y transporte, las regulaciones, los procedimientos y la seguridad?			
18.3	¿El personal recibe capacitación periódica y se mantienen altos los niveles de higiene personal y sanitización?			
18.4	¿El personal utiliza las protecciones adecuadas (uniformes y accesorios de seguridad industrial) para las actividades que realiza en el área de almacenamiento?			
18.5	¿El establecimiento cuenta con productos que requieren condiciones de almacenamiento, tales como?:			
18.5.1	Congelación (Cámaras frías)			
18.5.2	Refrigeración 2°C a 8°C			
18.5.3	Temperatura no mayor a 30 °C			
18.5.4	Protección de la luz (fotosensibles)			
18.6	¿El personal nuevo es previamente entrenado para el desempeño de sus actividades y se cuenta con los respectivos registros?			
18.7	¿El personal recibe capacitación en prácticas de higiene personal?			
18.8	¿El personal del establecimiento tiene claro conocimiento de sus actividades según el cargo que desempeña y consta por escrito con las firmas de aceptación respectivas?			
18.9	¿Cuenta con perfiles de cargo y funciones definidas de acuerdo al organigrama vigente? ¿la delegación de funciones al personal está por escrito?			
18.10	¿El personal informa a su jefe inmediato sobre algún incidente que afecte a las instalaciones, equipos, recurso humano y calidad de los productos?			
18.11	¿Existe un programa de capacitación continua en BPM (manufactura, laboratorio, almacenamiento, distribución y transporte) para todo el personal, incluyendo entrenamiento específico en las funciones que desempeñan?			
19	**INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
19.1	¿Se toman la precauciones necesarias para evitar que personas no autorizadas ingresen a las áreas de almacenamiento?			
19.2	¿Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos, de manera que permitan:?			
19.2.1	¿Tener un sistema de ubicación por estanterías?			
19.2.2	¿Capacidad suficiente para soportar el peso de los productos, señalando la cantidad máxima de seguridad?			
19.2.3	¿Que la separación entre piso, pared y estanterías, faciliten la limpieza y eviten contaminación?			
19.2.4	¿Las paredes y pisos son de fácil limpieza?			

19.3	¿Las áreas de almacenamiento están diseñadas para garantizar el correcto almacenamiento de los productos?			
	¿El almacenamiento de los productos permite realizar una adecuada limpieza e inspección?			
	¿Se lleva un registro controlado de aquellos productos que requieran condiciones especiales de almacenamiento?			
19.4	¿Las áreas de almacenamiento se encuentran limpias y libres de materiales ajenos al área?			
	¿El establecimiento cuenta con programa de saneamiento que indique la frecuencia de la limpieza y los métodos que se utilizarán para limpiar las instalaciones y las áreas de almacenamiento?			
	¿Se dispone de un programa para el control de plagas?			
	¿Los agentes utilizados en el control de plagas son seguros y no alteran la calidad de los productos?			
	¿Se dispone de un procedimiento para la limpieza y desinfección adecuada de las áreas y se mantienen los registros de la limpieza?			
19.5	¿Están diseñadas y equipadas las áreas de recepción de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento?			
19.6	¿Se encuentran debidamente identificadas las áreas donde se almacenan los productos en cuarentena y su acceso es restringido al personal autorizado?			
	¿En caso de contar con un sistema que reemplace la cuarentena física este garantiza la seguridad equivalente?			
19.7	¿Si el muestreo de materia prima se realiza en el área de almacenamiento, existe un área segura que impida la contaminación o la contaminación cruzada (áreas clasificadas, controladas acorde al tipo de producto y con dispositivos que garanticen su estabilidad)?			
19.8	¿Se almacenan de manera separada los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos?			
19.9	¿Cuenta con un área de almacenamiento demarcada y de acceso restringido para:?			
	a. ¿Sustancias altamente activas y radiactivas?			
	b. ¿Sustancias psicotrópicas y estupefacientes?			
	c. ¿Productos sometidos a control?			
	d. ¿Productos inflamables y explosivos?			
19.10	¿Se toman las debidas precauciones durante el almacenamiento de los materiales y productos farmacéuticos con el objetivo de evitar la contaminación, confusión y contaminación cruzada?			
19.11	¿El almacenamiento efectuado garantiza que se mantenga la calidad de los productos farmacéuticos?			
	¿La distribución se efectúa estableciendo un sistema que asegura una adecuada rotación de los productos respetando el sistema "FEFO" o "FIFO" según corresponda?			
19.12	¿Cuenta con un sistema de cuarentena que permite identificar y controlar los materiales rechazados y productos farmacéuticos hasta su disposición final?			

19.13	¿El almacenamiento de las sustancias catalogadas sujetas a fiscalización se lo realiza de acuerdo a las convenciones internacionales y las leyes o regulaciones nacionales de sustancias catalogadas sujetas a fiscalización?			
19.14	¿Las áreas de almacenamiento cuentan con una iluminación adecuada que permita operar de forma segura? ¿Las luminarias cuentan con protección?			
19.15	¿El etiquetado de materiales y productos farmacéuticos se efectúa de acuerdo a las condiciones de almacenamiento basado en las pruebas de estabilidad?			
19.16	¿Las áreas del establecimiento farmacéutico están diseñadas de tal manera que faciliten el flujo tanto del personal como de los productos?			
19.17	¿La infraestructura y espacio físico del establecimiento farmacéutico está directamente relacionada con su funcionalidad, seguridad y efectividad, considerando sus necesidades?			
19.18	¿Disponen de ventilación e iluminación adecuada y/o suministro de electricidad seguro?			
19.19	¿Cuentan con un sistema de iluminación de emergencia?			
19.20	¿Cuentan con cámaras frías, cuartos fríos o equipos subcero?			
19.21	¿La gestión operativa de la bodega de almacenamiento es:?			
19.21.1	¿Bodega de almacenamiento organizado?			
19.21.2	¿Bodega de almacenamiento caótico sectorizado?			
19.22	A fin de minimizar confusiones y riesgos de contaminación y permitir una rotación ordenada de los inventarios, el establecimiento cuenta con las siguientes áreas:			
19.22.1	¿Cuarentena?			
19.22.2	¿Productos aprobados?			
19.22.3	¿Despacho?			
19.22.4	¿Rechazos y bajas?			
19.22.5	¿Devoluciones y retiro del mercado?			
19.22.6	¿Cámaras frías, cuartos fríos o equipos subcero?			
Seguimiento de las condiciones de almacenamiento				
19.23	¿Se encuentran disponibles los registros de monitoreo de temperatura?			
	¿Los registros de temperatura muestran uniformidad en toda el área de almacenamiento?			
19.24	¿Se realiza una revisión y calibración de los equipos (por instituciones acreditadas por el Servicio de Acreditación Ecuatoriano - SAE) utilizados para el monitoreo y se conservan los registros?			
	¿Cada qué tiempo se realiza esta revisión?			
19.25	¿Se conservan los registros de monitoreo durante al menos la vida útil del material o producto almacenado?			

	¿Cuánto tiempo?			
19.26	¿Se toman las medidas necesarias para proteger a los productos de agentes externos como temperatura, humedad, etc.?			
19.27	¿Se realiza un estudio de las condiciones ambientales (mapeo) de la bodega de almacenamiento para localizar los puntos críticos de fluctuación de temperatura y humedad relativa la más baja y la más alta dentro del área de almacenamiento?			
	¿Este estudio es monitoreado por lo menos durante 7 días consecutivos, mínimo tres veces al día cada 3 años?			
19.28	¿Se realiza el control diario y continuo de temperatura y humedad con registros de mínimo 3 veces al día?			
19.29	¿Cumple con las condiciones ambientales de temperatura y humedad?			
19.30	¿Las cámaras frías, cuartos fríos o equipos subcero para productos que requieran condiciones especiales de almacenamiento, se encuentran calificados?			
20	**REQUISITOS DE ALMACENAMIENTO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
20.1	¿Se cuenta con procedimientos, instrucciones y registros de todas las actividades realizadas en las áreas de almacenamiento?			
20.2	¿Los documentos describen claramente los procedimientos de almacenamiento, ruta de los materiales y productos farmacéuticos en caso de retirada del producto?			
20.3	¿Existe información escrita o electrónica para cada material o producto almacenado que indique condiciones, recomendaciones y precauciones?			
20.4	¿Se conservan los registros de cada entrega realizada?			
	¿Los mismos contiene la descripción de los productos, calidad cantidad, proveedor, número del lote del proveedor, fecha de recepción, número de lote asignado y fecha de vencimiento?			
	¿Los registros se conservan durante el período de vida útil de materiales y productos entrantes? ¿Y cuando corresponda 1 año adicional?			
20.5	¿Las transacciones y movimientos físicos se realizan en forma mecanizada y controlada por sistemas de hardware y software?			
20.5.1	¿Cuentan con registros electrónicos?			
20.5.2	¿Los sistemas informáticos están validados?			
20.5.3	¿Los sistemas informáticos disponen de procedimientos que protejan la integridad de los datos y realizan periódicamente copias de seguridad de los mismos?			
20.5.4	¿El software utilizado para el almacenamiento de las actividades realizadas en el establecimiento, permite?:			
20.5.4.1	Trazabilidad de productos en cualquier eslabón de la cadena de distribución así como en el mercado			
20.5.4.2	Manejo de información del estado de los productos y ubicación correspondiente a cuarentena, aprobado y rechazado			
20.5.4.3	Automatización de registros, documentación y reportes del producto y del establecimiento			
20.5.4.4	Garantiza el correcto desempeño, disponibilidad y fiabilidad de la información recogida en cada eslabón de la cadena de distribución, almacenamiento y/o transporte			

20.5.4.4.1	¿Esta información está disponible en caso que la autoridad sanitaria o quien ejerza su competencia lo solicite?			
20.6	¿Está restringido el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de almacenamiento?			
20.6.1	¿Está rotulada ésta restricción?			
20.7	¿Existen letreros y pictogramas que indiquen la prohibición de fumar, comer y beber en las áreas de almacenamiento?			
Etiquetado y envases				
20.8	¿Los contenedores donde se almacenan materiales y productos farmacéuticos no alteran su calidad y ofrecen una protección adecuada contra la contaminación bacteriana?			
20.9	¿La etiqueta de los contenedores contiene al menos la siguiente información:?			
	a. Nombre del material			
	b. Número de lote			
	c. Fecha de caducidad o la fecha de la nueva prueba			
	d. Condiciones de almacenamiento especificadas			
	e. Referencia a la farmacopea, cuando corresponda			
	f. Nombre y dirección del fabricante o compañía responsable de comercializar el producto			
Recepción de materiales y productos farmacéuticos				
20.10	¿Se realiza una revisión de cada entrega con la orden de compra y la respectiva verificación de la información que contiene la etiqueta del contenedor?			
	¿Se inspeccionan cuidadosamente los contenedores con el objetivo de detectar posibles contaminaciones, manipulaciones y daños?			
20.11	¿Se cuenta con personal capacitado y calificado para realizar muestreo a los contenedores en caso de ser necesario?			
20.12	Los materiales y productos farmacéuticos permanecen en cuarentena hasta su liberación o rechazo autorizado?			
20.13	¿Se cuenta con medidas necesaria para asegurar que los materiales y productos farmacéuticos rechazados no sean utilizados?			
Rotación y control de stock				
20.14	¿Existe inventarios periódicos de las existencias de los productos?			
	¿La conciliación de los materiales y productos en stock se efectúa comparando los stocks reales con los registrados?			
	¿En caso de existir discrepancias significativas (excedentes, pérdidas o mermas) estas se investigan como una verificación contra confusiones inadvertidas y / o problemas incorrectos? ¿Cuentan con procedimientos escritos?			
20.15	¿Los materiales y productos farmacéuticos de los contenedores usados parcialmente se usan antes que los contenedores sin abrir?			
20.16	¿Los contenedores dañados pasan previamente por el responsable de control de calidad antes de su aprobación o rechazo?			
Control de materiales obsoletos				

20.17	¿Se realiza una revisión continua de las existencias para detectar materiales y productos obsoletos?			
20.18	¿Se controla la fecha de caducidad de los productos?			
21	**PRODUCTOS DEVUELTOS**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
21.1	¿Las operaciones de retiro y productos devueltos se realizan de acuerdo a los procedimientos aprobados?			
	¿Se conservan los registros?			
21.2	¿Los productos devueltos son almacenados en cuarentena y se devuelven como existencias después de su aprobación por el responsable de control de calidad?			
21.3	¿Los productos farmacéuticos devueltos de los pacientes a la farmacia se destruyen?			
22	**DESPACHO Y TRANSPORTE**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
22.1	¿El transporte de los materiales y productos farmacéuticos hasta el destinatario se realiza siguiendo un procedimiento documento que garantice la integridad y calidad de los mismos?			
	¿Durante el transporte se mantienen las condiciones de almacenamiento? ¿Existe un procedimiento documentado en el que se establezca las condiciones de conservación de los diferentes tipos de productos durante el transporte en particular de los productos termolábiles y frágiles?			
22.2	¿Se toman las precauciones necesarias para que los productos sometidos a cadena de frío no entren en estado de congelación?			
22.3	¿Se utilizan dispositivos para monitorear la temperatura y humedad durante el transporte?			
	¿Existen registros?			
	¿Los equipos utilizados para el efecto están calibrados?			
22.4	¿El envío y transporte de materiales y productos farmacéuticos se realiza después de recibir una orden de entrega? ¿Se encuentran documentadas?			
22.5	¿Los procedimientos de envío de materiales y productos farmacéuticos se ejecutan tomando en cuenta su naturaleza? ¿Los productos que requieren conservación a temperatura controlada son trasportados por medios apropiados, de manera que garanticen el mantenimiento de la temperatura requerida?			
22.6	¿El contenedor brinda una protección adecuada contra las influencias externas y se encuentra etiquetado de forma clara, indeleble y no es fácilmente desprendible?			
22.7	¿Los registros utilizados para el envío contienen al menos la siguiente información:			
	a. ¿Fecha de envío?			
	b. ¿Nombre y dirección del cliente?			
	c. ¿Descripción del producto como: nombre, forma de dosificación y concentración (si corresponde), forma farmacéutica, número de lote y cuantificación (cantidad despachada)?			
	d. ¿Condiciones de transporte y almacenamiento?			
22.8	¿Los registros están disponibles y son de fácil acceso?			

22.9	¿La distribución se efectúa estableciendo un sistema que asegura una adecuada rotación de los productos respetando el sistema "FEFO" o "FIFO" según corresponda?			
22.10	¿Las operaciones realizadas durante la distribución y transporte cuentan con los documentos respectivos que permitan obtener toda la información que garantice en caso necesario el retiro de cada unidad del lote distribuido?			
22.11	¿Se dispone de infraestructura necesaria para ejecutar correctamente el transporte de los productos?			
22.12	¿Los productos como los cartones o recipientes que los contienen conservan su identificación?			
22.13	¿Los productos son ubicados en ambientes con higiene y limpieza adecuados sin compartir el espacio con materiales de naturaleza incompatible?			
22.14	¿El personal involucrado en la cadena de distribución y transporte, incluyendo los conductores del o los vehículos, están capacitados para mantener las condiciones ambientales de los productos a ser transportados?			
22.15	¿El personal involucrado en la cadena de distribución y transporte, incluyendo los conductores del o los vehículos, están capacitados para reportar cualquier incidente y tomar medidas pertinentes en caso de emergencia y reciben entrenamiento sobre cómo verificar diariamente su vehículo?			
22.16	¿Se llevan registros de las capacitaciones dadas al personal involucrado en la cadena de distribución y transporte, incluyendo los conductores del o los vehículos, bitácoras de los vehículos y reportes de accidentes?			
22.17	¿El conductor permite al responsable de la recepción del producto la verificación de las condiciones del vehículo en el momento de la entrega?			
22.18	¿Para transportar productos que no necesitan cadena de frío el cajón del vehículo dispone de algún tipo de aislamiento o acondicionamiento especial para evitar las temperaturas extremas?			
22.19	¿Existe un plan de mantenimiento preventivo para los equipos utilizados para monitorear la temperatura y humedad de los productos durante su transporte?			
22.20	¿Para el caso de existencia de desviaciones en el mantenimiento de las especificaciones durante el transporte se evalúa y documenta el estado del producto según los procedimientos establecidos?			
22.21	¿Los vehículos que cuentan con sistemas de refrigeración y/o congelación están provistos de dispositivos de registros de temperatura continua o de otros dispositivos para el control de la cadena de frío situados en los puntos más críticos del vehículo?			
22.22	¿Se transportan productos afines para evitar contaminación, de conformidad con procedimientos implementados?			
22.23	¿Las averías de carga, el incumplimiento de las condiciones de conservación especificada, entre otros se registran, investigan y comunican por escrito al contratante?			
22.24	¿En caso de presentarse siniestro o robo del vehículo el titular del registro sanitario (titular de la autorización de comercialización) conoce que debe comunicar a la autoridad reguladora lo sucedido y se mantiene los registros respectivos?			

SECCIÓN III				
BPM AGUA PARA USO FARMACEUTICO				
23	PRINCIPIOS GENERALES DE LOS SISTEMAS DE AGUA FARMACÉUTICAS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
23.1	¿Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua farmacéutica se diseñan, instalan, se comisionan (ponerse en marcha), califican y se mantienen para garantizar la producción confiable de agua de una calidad adecuada?			
	¿Se valida el proceso de producción de agua para garantizar que el agua generada, almacenada y distribuida no exceda la capacidad diseñada y cumpla con sus especificaciones?			
23.2	¿La capacidad del sistema se diseña para satisfacer la demanda promedio y el flujo máximo de la operación actual?			
	¿Si es necesario, dependiendo de las demandas futuras planificadas, el sistema está diseñado para permitir aumentos en la capacidad o para permitir modificaciones?			
	¿Todos los sistemas, independientemente de su tamaño y capacidad, tienen recirculación y rotaciones adecuadas para garantizar que el sistema está bien controlado químicamente y microbiológicamente?			
23.3	¿El uso de los sistemas después de la validación inicial (calificación de instalación (sus siglas en inglés IQ), calificación operacional (sus siglas en inglés OQ) y calificación del desempeño (sus siglas en inglés PQ)) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación planificado y no planificado es aprobado por el departamento de garantía de calidad (sus siglas en inglés QA) utilizando documentación de control?			
23.4	¿Las fuentes de agua y el agua tratada son monitorearse regularmente para detectar contaminación química, microbiológica y, según corresponda, de endotoxina?			
	¿El rendimiento de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución de agua son monitoreados?			
	¿Se mantienen los registros de los resultados de monitoreo, análisis de tendencias y cualquier acción tomada?			
23.5	¿Cuando la sanitización química de los sistemas de agua es parte del programa de control de biocontaminación, se sigue un procedimiento validado para garantizar que el proceso de sanitización ha sido efectivo y que el agente sanitizante se ha eliminado efectivamente?			
24	ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL AGUA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
24.1	**Generalidades**			
24.1.1	**Agua potable**			
24.1.1.1	¿El agua potable se suministra bajo presión positiva continua en un sistema de plomería libre de defectos que puedan conducir a la contaminación de cualquier producto?			
24.1.1.2	¿El agua potable es modificada, excepto por el tratamiento limitado que se le da al agua que proviene de un fuente o reservorio natural (desalinización, ablandamiento, eliminación de iones específicos, reducción de partículas y tratamiento antimicrobiano)?			

24.1.1.3	¿El agua potable utilizada se deriva de un suministro público de agua, es suministrada desde una fuente externa (por ejemplo un municipio) o la calidad apropiada de agua se logra en el establecimiento a través de un procesamiento apropiado?			
24.1.1.4	¿Se realizan pruebas desde la fuente de agua que garanticen que el agua potable tiene la calidad para ser consumida?			
24.1.1.5	¿El laboratorio fabricante se asegura que la fuente de agua que suministra el sistema de tratamiento de agua purificada (sus siglas en inglés PW) cumpla con los requisitos de agua potable adecuados?			
	¿Cuando el laboratorio fabricante utiliza el sistema de tratamiento de agua primero para lograr la calidad del agua potable y, posteriormente, agua purificada, se identifica y verifica el punto en el que se logra la calidad del agua potable?			
24.1.1.6	¿El agua potable utilizada cumple con la normativa legal vigente?			
24.1.1.7	¿Si el agua potable se usa directamente en ciertas etapas de la producción o es el agua de alimentación para la producción de mejores calidades de agua para uso farmacéutico (sus siglas en inglés WPU), el laboratorio fabricante realiza periódicamente pruebas para confirmar que la calidad cumple con los estándares requeridos para agua potable?			
24.1.2	**Agua purificada a granel (sus siglas en inglés BPW)**			
	¿El agua purificada a granel se prepara a partir de una fuente de agua potable como agua de alimentación de calidad mínima?			
24.1.2.1	¿Cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinentes para la pureza química y microbiológica, con la acción adecuada y los límites de alerta?			
	¿Está protegida de la recontaminación y la proliferación microbiana?			
	¿Los niveles de alerta para el sistema de agua se determinan a partir del conocimiento del sistema?			
24.1.3	**Agua a granel altamente purificada (sus siglas en inglés BHPW)**			
	¿Se prepara agua a granel altamente purificada a partir del agua potable como agua de alimentación de calidad mínima?			
24.1.3.1	¿El agua a granel altamente purificada cumple con el mismo estándar de calidad que el agua para inyectables (sus siglas en inglés WFI), incluido el límite para endotoxinas (el proceso de tratamiento de agua puede ser diferente)?			
24.1.3.2	¿BHPW se protege contra la recontaminación y la proliferación microbiana?			
24.1.3.3	¿BHPW y WFI tienen requisitos microbiológicos idénticos?			
24.1.4	**Agua a granel para inyectables (sus siglas en inglés BWFI)**			
24.1.4.1	¿El agua a granel para inyectables es preparada con agua potable (generalmente con tratamiento adicional) o con agua purificada como agua de alimentación de calidad mínima?			
24.1.4.2	¿Cuál es el paso de purificación final utilizado para la obtención de BWFI?			

24.1.4.3	¿BWFI cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinente para la pureza química y microbiológica (incluida la endotoxina) con la acción adecuada y los límites de alerta?			
24.1.4.4	¿BWFI se protege de la recontaminación y la proliferación microbiana?			
24.1.5	**Otros grados de agua**			
24.1.5.1	¿Cuando un proceso específico requiere un grado de agua especial no farmacopeico, su especificación es documentada dentro del sistema de calidad de la compañía?			
	¿El tipo de agua utilizado cumple con los requisitos de la farmacopea relacionados con el grado de WPU requerido para el tipo de forma de dosificación o etapa de proceso?			
25	**APLICACIÓN DE TIPOS ESPECÍFICOS DE AGUA PARA PROCESOS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
25.1	¿El laboratorio fabricante utiliza el tipo de agua con la calidad mínima de WPU indicado por la autoridad encargada de la concesión de licencias de productos, para ser utilizada durante la fabricación de las diferentes formas de dosificación o para las diferentes etapas de lavado, preparación, síntesis, fabricación o formulación?			
25.2	¿El grado de agua utilizada toma en cuenta la naturaleza y el uso previsto del producto intermedio o terminado y la etapa en el proceso de fabricación en el que se utiliza el agua?			
25.3	¿Cuando se necesita agua de alta calidad (es decir muy baja en microorganismos y endotoxinas) el laboratorio fabricante utiliza BHPW o BWFI?			
25.4	¿BWFI es utilizada en la fabricación de productos inyectables para disolver o diluir sustancias o preparados durante la fabricación de parenterales, y para la fabricación de agua estéril para la preparación de inyecciones?			
	¿BWFI es utilizada para el enjuague final después de la limpieza del equipo y los componentes que entran en contacto con productos inyectables, así como para el enjuague final en un proceso de lavado en el que no se aplica ningún proceso posterior de depirinización térmica o química?			
25.5	¿Cuando el vapor entra en contacto con un producto inyectable en su contenedor final o con un equipo para preparar productos inyectables, cumple con las especificaciones para BWFI cuando se condensa?			
26	**SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
26.1	**Consideraciones generales**			
	¿El método de purificación de agua elegido o la secuencia de pasos de purificación es apropiado para la aplicación o uso que tendrá el agua?			
	¿Para seleccionar el método de tratamiento de agua se toma en consideración los siguientes aspectos?:			
	a. La especificación final de la calidad del agua			
	b. La cantidad de agua requerida por el usuario			
	c. La calidad del agua de alimentación disponible y la variación en el tiempo (cambios estacionales)			

26.1.1	d. La disponibilidad de instalaciones de soporte adecuadas para la conexión del sistema (agua cruda, electricidad, vapor de calefacción, agua fría, aire comprimido, sistema de alcantarillado, aire de escape)			
	e. La estrategia de saneamiento			
	f. La disponibilidad de equipos de tratamiento de agua en el mercado			
	g. La confiabilidad y robustez del equipo de tratamiento de agua en operación			
	h. El rendimiento o la eficiencia del sistema de purificación			
	i. La capacidad de apoyar y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua			
	j. La continuidad del uso operacional considerando horas / días, días / años y tiempo de inactividad planeado			
	k. Los costos totales del ciclo de vida (capital y operacional, incluido el mantenimiento)			
26.1.2	¿Las especificaciones para los equipos de purificación de agua, almacenamiento y distribución toman en cuenta lo siguiente?:			
	a. La ubicación de la habitación de la planta			
	b. Extremos de temperatura que el sistema encontrará			
	c. El riesgo de contaminación por lixiviados de materiales de contacto			
	d. El impacto adverso de los materiales de contacto de adsorción			
	e. Diseño higiénico o sanitario, cuando se requiera			
	f. Resistencia a la corrosión			
	g. Libertad de fuga			
	h. Una configuración de sistema para evitar la proliferación de organismos microbiológicos			
	i. Tolerancia a agentes de limpieza y sanitización (térmicos y / o químicos)			
	j. La estrategia de saneamiento			
	k. La capacidad del sistema y los requisitos de salida			
	l. La provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de prueba y muestreo para permitir el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad relevantes del sistema completo			
26.1.3	¿Para el diseño, la configuración y la disposición de los equipos de purificación de agua, almacenamiento y distribución se toman en cuenta las siguientes consideraciones físicas?:			
	a. Capacidad de recolectar muestras			
	b. El espacio disponible para la instalación			
	c. Cargas estructurales en edificios			
	d. La provisión de un acceso adecuado para el mantenimiento			
	e. La capacidad de manejar de forma segura los productos químicos de regeneración y sanitización			
26.2	**Producción de agua potable**			

26.2.1	¿La calidad del agua potable es monitoreada rutinariamente para tener en cuenta los cambios ambientales, estacionales o de suministro?			
26.2.2	¿Se consideran pruebas adicionales si hay algún cambio en la fuente de agua cruda, las técnicas de tratamiento o la configuración del sistema?			
26.2.3	¿Si la calidad del agua potable cambia significativamente, pero aún está dentro de las especificaciones, el uso directo de esta agua como WPU, o como agua de alimentación para etapas de tratamiento posteriores, es revisada y se documenta el resultado de la revisión?			
26.2.4	¿Cuando el agua potable se derive de un sistema "interno" para el tratamiento del agua cruda, se documentan los pasos de tratamiento del agua utilizados y la configuración del sistema?			
	¿Los cambios en el sistema o en su funcionamiento no se realizan hasta que se haya completado una revisión y el departamento de control de calidad haya aprobado el cambio de acuerdo con los procedimientos de control de cambios?			
26.2.5	¿Cuando el usuario almacena y distribuye agua potable, los sistemas de almacenamiento no permiten la degradación de la calidad del agua antes de su uso?			
	¿Después de cualquier almacenamiento de este tipo, las pruebas se llevan a cabo rutinariamente de acuerdo con un método definido?			
	¿Donde se almacena el agua, el diseño y la operación del sistema garantizan una rotación o recirculación del agua almacenada suficiente para evitar el estancamiento?			
26.2.6	¿La evaluación del proveedor y las actividades de certificación autorizadas, incluida la confirmación de la aceptabilidad del vehículo de entrega, se auditan de manera similar que para cualquier otro material de partida?			
26.2.7	¿El equipo y los sistemas utilizados para producir agua potable permiten el drenaje y la sanitización?			
	¿Los tanques de almacenamiento están cerrados con conductos de ventilación adecuadamente protegidos, y permitir la inspección visual, el drenaje y la sanitización?			
	¿Las tuberías de distribución pueden drenarse, purgarse y sanitizarse?			
26.2.8	¿Se toma especial cuidado para controlar la contaminación microbiológica de los filtros de arena, lechos de carbón y ablandadores de agua?			
	¿Se aplican las técnicas de limpieza de fondo, la sanitización química y/o térmica y la regeneración frecuente para controlar la contaminación?			
26.3	**Producción de agua purificada (sus siglas en ingles PW)**			
26.3.1	¿Para la preparación de agua purificada se utiliza procesos de intercambio iónico, ósmosis inversa (sus siglas en inglés RO), ultrafiltración y/o electrodeionización y destilación?			
	¿Se considera lo siguiente al configurar un sistema de purificación de agua o al definir las especificaciones de los requisitos del usuario (sus siglas en inglés URS)?:			

26.3.2	a. La calidad del agua de alimentación y su variación a lo largo de las estaciones			
	b. La cantidad de agua requerida por el usuario			
	c. La especificación de calidad del agua requerida			
	d. La secuencia de etapas de purificación requeridas			
	e. El consumo de energía			
	f. La extensión del pretratamiento requerido para proteger los pasos finales de purificación			
	g. Optimización del rendimiento, incluido el rendimiento y la eficiencia de los pasos del proceso de tratamiento unitario			
	h. Puntos de muestreo adecuadamente ubicados, diseñados de tal manera que se evite la posible contaminación			
	i. Los pasos del proceso unitario se proporcionan con la instrumentación adecuada para medir parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH y carbono orgánico total			
26.3.3	¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados?			
	¿Existe evidencia documentada de su eficacia?			
26.3.4	¿Son considerados los siguientes puntos?			
	a. Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento			
	b. Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C)			
	c. Provisión de desinfección ultravioleta			
	d. Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente			
	e. Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)			
	f. Sanitización térmica a > 65 ° C			
26.4	**Producción de agua altamente purificada (sus siglas en inglés HPW)**			
26.4.1	¿El agua altamente purificada se produce por ósmosis inversa de doble paso acoplada con ultrafiltración o por cualquier otra técnica de purificación o secuencia de técnicas apropiada?			
	¿Se considera lo siguiente al configurar un sistema de purificación de agua o al definir las especificaciones de requisitos del usuario (sus siglas en inglés URS)?:			
	a. La calidad del agua de alimentación y su variación a lo largo de las estaciones			
	b. La cantidad de agua requerida por el usuario			
	c. La especificación de calidad del agua requerida			
	d. La secuencia de etapas de purificación requeridas			
	e. El consumo de energía			
	f. La extensión del pretratamiento requerido para proteger los pasos finales de purificación			
	g. Optimización del rendimiento, incluido el rendimiento y la eficiencia de los pasos del proceso de tratamiento unitario			

26.4.2	h. Puntos de muestreo adecuadamente ubicados, diseñados de tal manera que se evite la posible contaminación			
	i. Los pasos del proceso unitario se proporcionan con la instrumentación adecuada para medir parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH y carbono orgánico total			
	¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados?			
	¿Existe evidencia documentada de la eficacia del método de sanitización?			
	¿Son considerados los siguientes puntos?			
	a. Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento			
	b. Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C)			
	c. Provisión de desinfección ultravioleta			
	d. Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente			
	e. Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)			
	f. Sanitización térmica a > 65 ° C			
26.5	**Producción de agua para inyectables (sus siglas en inglés BWFI)**			
26.5.1	¿La purificación del agua se realiza mediante destilación o mediante la operación a alta temperatura del equipo de proceso?			
26.5.2	¿Se considera lo siguiente al diseñar un sistema de purificación de agua y definir las especificaciones de los requisitos del usuario?			
	a. La calidad del agua de alimentación			
	b. La especificación de calidad del agua requerida			
	c. La cantidad de agua			
	d. El tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar el ciclo de inicio/stop demasiado frecuente			
	e. Funciones de purga y descarga			
	f. Enfriamiento con ventilación para evitar el ingreso de contaminación			
26.5.3	¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados?			
	¿Existe evidencia documentada de la eficacia del método de sanitización?			
	¿Son considerados los siguientes puntos?			
	a. Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento			
	b. Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C)			

	c. Provisión de desinfección ultravioleta			
	d. Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente			
	e. Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)			
	f. Sanitización térmica a > 65 ° C			
27	**SISTEMA DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
27.1	**Generalidades**			
27.1.1	¿El sistema de almacenamiento y distribución es considerado como una parte clave de todo el sistema y está diseñado para integrarse completamente con los componentes del sistema de purificación de agua?			
27.1.2	¿Una vez que el agua se ha purificado utilizando un método apropiado, es depositada en un recipiente de almacenamiento para su posterior distribución a los puntos de uso?			
27.1.3	¿El sistema de almacenamiento y distribución está configurado para evitar la proliferación microbiana y la recontaminación del agua (PW, BHPW, BWFI) después de su tratamiento?			
	¿Está sujeto a una combinación de monitoreo en línea y fuera de línea para garantizar que se mantenga la especificación de agua adecuada?			
27.2	**Materiales que entran en contacto con sistemas de agua para uso farmacéutico**			
	¿Los materiales que entran en contacto con la WPU, incluidas las tuberías, válvulas y accesorios, sellos, diafragmas e instrumentos, son seleccionados para cumplir los siguientes objetivos?:			
	a. Compatibilidad. La compatibilidad e idoneidad de los materiales abarca todo el rango de su temperatura de trabajo y posibles sustancias químicas que entrarán en contacto con el sistema en reposo, en funcionamiento y durante la sanitización.			
	b. Prevención de lixiviación. Todos los materiales que entran en contacto con la WPU no pasan por lixiviación en el rango de temperaturas de trabajo y sanitización del sistema.			
	c. Resistencia a la corrosión. PW, BHPW y BWFI son altamente corrosivos			
	¿Para evitar la falla del sistema y la contaminación del agua, los materiales seleccionados son apropiados, el método de unión es controlado cuidadosamente y todos los accesorios y componentes son compatibles con las tuberías utilizadas?			
	¿Cuando se usa acero inoxidable para los sistemas WPU, el acero inoxidable es al menos de grado 316?			
	¿El sistema es pasivado después de la instalación inicial o después de una modificación significativa?			
	¿Cuando se lleva a cabo la pasivación acelerada, el sistema se limpia minuciosamente primero y el proceso de pasivación se realiza de acuerdo con un procedimiento documentado claramente definido?			
	¿Son considerados los siguientes puntos?:			

27.2.1	a. Acabado interno liso. Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible a la contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de biofilms cuando se emplea el almacenamiento en frío y la distribución. ¿El acabado del material interno tiene una rugosidad superficial aritmética promedio de no más de 0,8 micras (Ra)?			
	b. Ensamblaje/juntas/uniones. ¿Los materiales seleccionados del sistema se unen fácilmente mediante soldadura de forma controlada? ¿El control del proceso incluye, como mínimo, la calificación del operador, documentación de la configuración del soldador, piezas de prueba de la sesión de trabajo (cupones), registros de todas las soldaduras e inspección visual de una proporción definida de soldaduras, por ejemplo: 100% soldaduras manuales, 10% soldaduras automáticas?			
	c. Diseño de bridas, uniones y válvulas. ¿Cuando se utilicen bridas, uniones o válvulas, las mismas son de diseño higiénico o sanitario? ¿Se realizan controles apropiados para garantizar que se usan los sellos y diafragmas correctos y que están ajustados y ajustados correctamente? ¿Las conexiones roscadas son evitadas?			
	d. Documentación. ¿Todos los componentes del sistema están completamente documentados y respaldados por copias originales o certificadas de los certificados de materiales?			
	e. Materiales. ¿La elección del material tiene en cuenta el método de sanitización previsto?			
	¿Alguno de los materiales que entran en contacto con WPU contiene sustancias químicas que serán extraídas por el agua?			
	¿Los plásticos no son tóxicos y son compatibles con todos los productos químicos utilizados?			
	¿Son fabricados con materiales que al menos cumplen con los estándares mínimos de calidad alimentaria?			
	¿Sus características químicas y biológicas cumplen con las especificaciones o recomendaciones de la farmacopea?			
	¿Se toman precauciones para definir los límites operacionales para las áreas donde se reduce la circulación del agua y no se puede lograr un flujo turbulento?			
	¿Está definido el caudal mínimo y los volúmenes de cambio?			
27.3	**Sistema de sanitización y control de biocarga**			
27.3.1	¿Los equipos de tratamiento de agua, almacenamiento y distribución utilizados para BPW, BHPW y BWFI están provistos de características para controlar la proliferación de organismos microbiológicos durante el uso normal, así como técnicas para sanitizar el sistema después de la intervención para mantenimiento o modificación?			
	¿Las técnicas empleadas son considerarse durante el diseño del sistema y se toman en cuenta la interdependencia entre los materiales y las técnicas de sanitización?			

27.3.2	¿Cuando se requieren temperaturas más bajas (<65 °C) debido a los procesos de tratamiento del agua empleados o los requisitos de temperatura para el agua en uso, se toman precauciones especiales para prevenir la entrada y proliferación de contaminantes microbiológicos?			
27.4	**Requisitos del recipiente o tanque de almacenamiento**			
27.4.1	**Generalidades**			
27.4.1.1	¿El diseño y el tamaño del recipiente toma en cuenta la capacidad y las consideraciones para el control de la contaminación, conforme se detalla en las secciones continuas?			
27.4.2	**Capacidad**			
27.4.2.1	¿La capacidad del recipiente de almacenamiento es determinado sobre la base de los siguientes requisitos?:			
	a. Es necesario proporcionar una capacidad intermedia de almacenamiento entre la tasa de generación estacionaria del equipo de tratamiento de agua y la demanda simultánea potencialmente variable de los puntos de uso			
	b. El equipo de tratamiento de agua opera de manera continua durante períodos significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que se producen cuando el equipo enciende y apaga con demasiada frecuencia			
	c. La capacidad es suficiente para proporcionar capacidad de reserva a corto plazo en caso de falla del equipo de tratamiento de agua o incapacidad para producir agua debido a un ciclo de saneamiento o regeneración. Al determinar el tamaño de dicha capacidad de reserva, es considerado proporcionar suficiente agua para completar un lote de proceso, sesión de trabajo, rotación de tanques por recirculación para minimizar el estancamiento u otro período lógico de demanda.			
27.4.3	**Consideraciones para el control de la contaminación**			
27.4.3.1	¿Es tomado en cuenta para el control eficiente de la contaminación, lo que se detalla a continuación?:			
	a. El uso de dispositivos de pulverización o distribuidores es considerado en los sistemas de almacenamiento para humedecer las superficies durante el funcionamiento normal, la sanitización química y/o térmico			
	b. Las boquillas dentro de los recipientes de almacenamiento son configurados para evitar zonas muertas donde pueda albergarse contaminación microbiológica			
	c. Los filtros de ventilación se instalan en los recipientes de almacenamiento para permitir la fluctuación del nivel interno de líquido. Los filtros retienen a las bacterias, son hidrofóbicos e idealmente están configurados para permitir la prueba de integridad in situ. El uso de filtros de ventilación climatizados son considerados para el almacenamiento a altas temperaturas o sistemas que utilizan sanitización térmica periódica para evitar la condensación dentro de la matriz del filtro.			

	d. Cuando se proporcionen válvulas liberadoras de presión y discos de ruptura en los recipientes de almacenamiento para protegerlos de una presurización insuficiente o excesiva, estos dispositivos son de diseño sanitario. Los discos de ruptura están provistos de indicadores de ruptura externos para garantizar que se detecte la pérdida de la integridad del sistema			
27.5	**Requisitos de la tubería para distribución de agua**			
27.5.1	**Generalidades**			
27.5.1.1	¿La distribución de BPW, BHPW y BWFI se logra utilizando un circuito de tubería de circulación continua?			
27.5.1.2	¿Se controla la proliferación de contaminantes dentro del tanque de almacenamiento y el circuito de distribución?			
27.5.1.3	¿Se proporciona una buena justificación para usar un sistema de una sola vía sin recirculación?			
27.5.1.4	¿La filtración no usa en el circuito de distribución o en la salida de los puntos de uso para controlar la biocontaminación?			
27.5.2	**Control de temperatura e intercambiadores de calor**			
27.5.2.1	¿Cuando se emplean intercambiadores de calor para calentar o enfriar la WPU dentro de un sistema, se toman precauciones para evitar que el calentamiento o enfriamiento contamine el agua?			
	¿Se consideran los tipos más seguros de intercambiadores de calor, como los doble placa, tubería doble placa o carcasa y tubo?			
27.5.2.2	¿Cuando se usen intercambiadores de calor, se disponen en circuitos o subcircuitos del sistema que circulan continuamente para evitar el agua estática inaceptable en los sistemas?			
27.5.2.3	¿Cuando la temperatura se reduce con fines de procesamiento, la reducción ocurre durante el tiempo mínimo necesario?			
	¿Los ciclos de enfriamiento y su duración son probados satisfactoriamente durante la calificación del sistema?			
27.5.3	**Bombas de circulación**			
27.5.3.1	¿Las bombas de circulación tienen un diseño sanitario con sellos apropiados que eviten la contaminación del sistema?			
	¿Cuando se proporcionen bombas de reserva, se configuran o administran para evitar zonas muertas atrapadas dentro del sistema?			
	¿Se toma en cuenta la prevención de la contaminación en los sistemas donde se utilizan sistemas de bomba paralelos?			
27.5.4	**Técnicas de control de biocontaminación**			
27.5.4.1	¿Los sistemas de purificación de agua se sanitizan utilizando procedimientos de sanitización química o térmica según corresponda (producción y distribución)?			
	¿El procedimiento y las condiciones utilizadas (como los tiempos y las temperaturas) son los adecuados?			
	¿Las siguientes técnicas de control se usan solos o en combinación?:			

	a. El mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro de los sistemas de distribución de agua reduce la propensión a la formación de biofilms			
	b. El diseño del sistema garantiza la longitud de tubería más corta posible			
	c. Para los sistemas a temperatura ambiente, las tuberías se aíslan de las tuberías calientes adyacentes			
	d. En la instalación de las tuberías se minimiza la existencia de terminaciones o tramos muertos (en inglés deadlegs) mediante un diseño apropiado, y como guía no se excede el triple del diámetro de rama medido desde la pared de la tubería de diámetro interno (ID) hasta la línea central de la válvula de punto de uso donde existe un potencial de estancamiento			
27.5.4.2	e. Los indicadores de presión se separan del sistema mediante membranas			
	f. Se usan válvulas de diafragma de modelo sanitario			
	g. Las tuberías para los sistemas sanitizados con vapor están inclinadas y permiten el drenaje			
	h. El crecimiento de microorganismos puede ser inhibido por:			
	o Fuentes de radiación ultravioleta dentro de las tuberías			
	o Mantenimiento del sistema a altas temperaturas (más de 65 ° C)			
	o Sanitizar el sistema periódicamente usando agua caliente (temperatura de guía> 70 ° C)			
	o Sanitizar el sistema periódicamente usando agua caliente sobrecalentada o vapor limpio			
	o Sanitización química de rutina utilizando ozono u otros agentes químicos adecuados.			
28	**CONSIDERACIONES OPERACIONALES**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
28.1	**"Start-up" (inicio) y "commissioning" (puesta en marcha) de los sistemas de agua**			
28.1.1	¿Para la validad de los sistemas de agua se realiza un comisionamiento (puesto en marcha) y una calificación planificada, bien definida, exitosa y bien documentada?			
28.1.2	¿El comisionamiento (puesto en marcha) incluye el ajuste de trabajo, la configuración del sistema, los controles, el ajuste del circuito y el registro de todos los parámetros de rendimiento del sistema?			
	¿Si se pretende usar o referirse a datos del comisionamiento dentro del trabajo de validación, entonces la calidad del trabajo del comisionamiento y los datos y la documentación asociados son proporcionales a los requisitos del plan de validación?			
28.2	**Calificación**			
28.2.1	¿Los sistemas WPU, BPW, BHPW y BWFI son calificados?			

28.2.2	¿La calificación sigue con la calificación de diseño (sus siglas en inglés DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ) de una validación convencional?			
	¿Se utiliza una calificación de desempeño (PQ) para que los sistemas de WPU demuestren su rendimiento consistente y confiable?			
	¿Se utiliza un enfoque trifásico para satisfacer el objetivo de probar la confiabilidad y robustez del sistema en servicio durante un período prolongado?			
	¿Las pruebas en la fuente de agua se incluyen dentro del programa de validación y se continúan como parte del monitoreo de rutina?			
	Fase 1.			
	¿Durante este período (2 semanas - muestreo diario del agua de alimentación), el sistema opera continuamente sin falla o desviación del rendimiento?			
	¿Las siguientes actividades se incluyen en el enfoque de prueba?:			
	a. Realizar pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo con un plan definido			
	b. Muestrear o monitorear continuamente el agua de alimentación entrante diariamente para verificar su calidad			
	c. Muestrear o monitorear continuamente después de cada paso en el proceso de purificación			
	d. Muestrear o monitorear continuamente en cada punto de uso y en otros puntos de muestra definidos			
	e. Desarrollar rangos de operación apropiados			
	f. Desarrollar y finalizar los procedimientos de operación, limpieza, sanitización y mantenimiento			
	g. Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida			
28.2.3	h. Usar y perfeccionar los procedimientos operativos estándar (sus siglas en inglés SOPs) de operación, mantenimiento, sanitización y resolución de problemas			
	i. Verificar los niveles de alerta provisionales			
	j. Desarrollar y perfeccionar el procedimiento para las fallas de prueba			
	Fase 2.			
	¿Se emplea otro período de prueba de dos semanas más para realizar un monitoreo intensivo adicional mientras se implementan todos los SOPs perfeccionados después de la finalización satisfactoria de la fase 1?			
	¿El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que en la fase 1?			
	¿El enfoque del estudio comprende?:			
	a. Demostrar que la operación es consistente dentro de los rangos establecidos			

	b. Demostrar que la producción y la entrega de agua es consistente con la cantidad y calidad requeridas cuando el sistema se opera de acuerdo con los SOPs			
	Fase 3.			
	¿Se ejecuta durante un año después de la finalización satisfactoria de la fase 2?			
	¿Los objetivos de este tipo de estudio incluye?:			
	a. Demostrar un rendimiento confiable durante un período prolongado			
	b. Garantizar que se evalúen las variaciones estacionales			
	¿La ubicación de muestro, las frecuencias de muestreo y las pruebas se realizan conforme al patrón de rutina normal según los procedimientos establecidos probados durante las fases 1 y 2?			
28.3	**Monitoreo continuo del sistema**			
	¿Después de completar la fase 3 del programa de calificación para el sistema WPU, se realiza una revisión del sistema?			
	¿Después de esta revisión, se establece un plan de monitoreo de rutina basado en los resultados de la fase 3?			
28.3.1	¿El monitoreo incluye una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarma apropiadamente calificados) para el monitoreo de parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total, y ensayos realizados en muestras fuera de la línea para atributos físicos, químicos y microbiológicos?			
	¿Las muestras fuera de línea son tomadas de puntos de uso o puntos de muestreo específicos donde los puntos de uso no pueden ser muestreados?			
	¿Todas las muestras de agua se toman usando la misma metodología que se detalla en los procedimientos de producción?			
	¿Existe un procedimiento adecuado de enjuague y drenaje en su lugar?			
28.3.2	¿Las pruebas se llevan a cabo para garantizar que se cumplan las especificaciones de la farmacopea oficial y con las especificaciones de la compañía?			
	¿Los datos de monitoreo están sujetos a análisis de tendencias (la tendencia normalmente debe estar entre ±2 sigma)?			
	¿Se establecen niveles adecuados de alerta y acción basados en datos históricos reportados?			
28.3.3	¿Cualquier tendencia que exceda con frecuencia los límites de alerta desencadena una investigación exhaustiva de la causa raíz, seguida de las acciones correctivas apropiadas?			
28.4	**Mantenimiento de sistemas de agua**			
28.4.1	¿Los sistemas WPU se mantienen de acuerdo con un programa de mantenimiento controlado y documentado?			
	¿El programa de mantenimiento utilizado toma en consideración lo siguiente?:			
	a. Frecuencia definida para los elementos del sistema			
	b. El programa de calibración			

	c. SOPs para tareas específicas			
28.4.2	d. Control de repuestos aprobados			
	e. Establecer un plan de mantenimiento e instrucciones claras			
	f. Revisión y aprobación de los sistemas para uso al finalizar el trabajo			
	g. Registro y revisión de problemas y fallas durante el mantenimiento			
28.5	**Revisiones del sistema**			
	¿Los sistemas WPU (BPW, BHPW y BWFI) se revisan a intervalos regulares apropiados?			
	¿El equipo de revisión comprende representantes de ingeniería, control de calidad, microbiología, operaciones y mantenimiento?			
	¿La revisión considera los siguientes puntos?:			
	a. Cambios realizados desde la última revisión			
	b. Desempeño del sistema			
28.5.1	c. Confiabilidad			
	d. Tendencias de calidad			
	e. Eventos de falla			
	f. Investigaciones			
	g. Resultados fuera de especificaciones del monitoreo			
	h. Cambios a la instalación			
	i. Documentación de instalación actualizada			
	j. Libros de registro			
	k. El estado del listado actual de procedimientos (SOPs)			
	¿Para sistemas nuevos o sistemas que muestran inestabilidad o falta de fiabilidad, también se revisa lo siguiente?:			
	a. Necesidad de investigación			
28.5.2	b. Acciones correctivas y acciones preventivas (sus siglas en inglés CAPA)			
	c. Calificación (DQ, prueba de aceptación de fábrica (sus siglas en inglés FAT), IQ, prueba de aceptación del sitio (SAT), OQ, PQ) o documentos de verificación equivalentes, y fases de supervisión del sistema			
29	**INSPECCIONES DE SISTEMAS DE AGUA**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
29.1	¿Se realizan auditorías de rutina y autoinspección de los sistemas de agua establecidos?			
29.2	¿Se realiza un recorrido por la planta de generación de agua y las tuberías visibles (incluidos los puntos de uso) para garantizar que el sistema esté diseñado, instalado y mantenido adecuadamente (por ejemplo: Que no haya fugas y que el sistema coincida con el diagrama de tubería e instrumentación o el trazado (P&ID)?			
	¿Para realizar una inspección o auditoría del sistema WPU se toma en consideración los siguientes puntos y secuencia lógica?:			
	a. Un diagrama actualizado del sistema de agua que muestra todos los equipos en el sistema desde la entrada hasta los puntos de uso junto con los puntos de muestreo y sus designaciones			
	b. Diagramas de tuberías aprobados (por ejemplo, ortográficos y/o isométricos)			

29.3	c. Un plan de muestreo y monitoreo con un diagrama de todos los puntos de muestreo			
	d. Programa de capacitación para la recolección y prueba de muestreo			
	e. El establecimiento de alertas en el monitoreo y niveles de acción			
	f. Resultados del monitoreo de y evaluación de tendencias			
	g. Inspección de la última revisión anual del sistema			
	h. Revisión de cualquier cambio realizado en el sistema desde la última auditoría y una verificación de que el control de cambios ha sido implementado			
	i. Revisión de las desviaciones registradas y su investigación			
	j. Inspección general del sistema por estado y condición			
	k. Revisión de registros de mantenimiento, falla y reparación			
	l. Control de la calibración y estandarización de instrumentos críticos			

SECCIÓN IV

30	**GESTIÓN DE RIESGOS DE LA CALIDAD (QRM)**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
30.1	¿Las actividades de QRM se realizan utilizando procesos sistemáticos diseñados para coordinar, facilitar y mejorar la toma de decisiones basada en la ciencia con respecto al riesgo?			
30.2	Los pasos a seguir para iniciar y planificar un proceso de QRM, incluyen los siguientes:			
	¿a. Definir el problema y/o la cuestión del riesgo, incluyendo supuestos pertinentes que identifiquen el potencial de riesgo?			
	¿b. Recopilar información de antecedentes y/o datos sobre el peligro potencial, el daño o el impacto en la salud humana que sean relevantes para la evaluación de riesgos?			
	¿c. Identificar un líder y los recursos necesarios?			
	¿d. Especificar un cronograma, los entregables y un nivel apropiado de toma de decisiones para el proceso de gestión de riesgos?			
	¿Los procedimientos operativos estándar internos definen los pasos, las partes interesadas, las funciones y las responsabilidades? (responsabilidades de gobernanza y gestión).			
PERSONAL INVOLUCRADO EN QRM				
30.3	¿El laboratorio farmacéutico garantiza que se disponga de personal con los conocimientos y la experiencia adecuados sobre el producto para asegurar la planificación y ejecución eficaces de las actividades de gestión de riesgos de calidad?			
30.4	Se conforma un equipo multidisciplinario, en el que el personal designado es capaz de:			
	¿a. Realizar un análisis de riesgos?			
	¿b. Identificar y analizar los riesgos potenciales?			
	¿c. Evaluar los riesgos y determinar cuáles deben controlarse y cuáles pueden aceptarse?			
	¿d. Recomendar e implementar medidas adecuadas de control de riesgos?			

	¿e. Diseñar procedimientos para la revisión, el seguimiento y la verificación de riesgos?			
	¿f. Considerar el impacto de los hallazgos de riesgo en productos y/o procesos relacionados o similares?			
	¿Las actividades de gestión de riesgos de calidad están definidas y documentadas?			
CONOCIMIENTO DEL PRODUCTO Y DEL PROCESO				
30.5	¿La gestión de riesgos de calidad se basa en el conocimiento del producto o los procesos en cuestión, según la etapa del ciclo de vida del producto?			
30.6	¿Cuenta con un diagrama de flujo que abarque todas las operaciones y controles del proceso que se está evaluando? ¿Las modificaciones que se realicen al diagrama de flujo están documentadas?			
EVALUACIÓN DE RIESGOS				
30.7	¿Al realizar una evaluación de riesgos, se considera la seguridad y la eficacia, además de las cuestiones de calidad?			
30.8	¿Durante la evaluación, se enumeran todos los riesgos que razonablemente puedan surgir al realizar la actividad en cuestión? ¿Se realiza un análisis para identificar qué riesgos es fundamental eliminar o reducir a niveles aceptables?			
30.9	¿Se realiza una evaluación de riesgos exhaustiva para garantizar un control de riesgos eficaz? ¿Esta evaluación analiza los materiales, las operaciones, los equipos, el almacenamiento, la distribución y el uso previsto del producto?			
30.10	¿Se elabora una lista de los riesgos potenciales (biológicos, químicos y físicos) que puedan introducirse, incrementarse o controlarse en cada área?			
30.11	En la evaluación de riesgos se abordan las siguientes preguntas básicas: ¿Qué podría salir mal?, ¿Cuál es la naturaleza de los posibles riesgos? ¿Cuál es la probabilidad de que ocurran y qué tan fácil es detectarlas? ¿Cuáles son las consecuencias (la gravedad)?			
30.12	¿Posteriormente, se decide cuáles de los riesgos potenciales deben abordarse mediante las actividades de QRM y qué medidas de control, si las hubiere, deben adoptarse para cada riesgo?			
30.13	Si se ha identificado un riesgo en una etapa donde se requiere control para garantizar la seguridad, y no existe ninguna medida de control en esa etapa ni en ninguna otra ¿el producto o proceso se modifica en esa etapa, o en una etapa anterior o posterior, para incluir dicha medida de control? (Puede ser necesario más de una medida de control para controlar un riesgo específico, y más de un riesgo puede controlarse con una medida de control determinada)			
30.14	¿Se emplea un árbol de decisiones para la evaluación de riesgos? (Informativo)			
30.15	Se consideran los riesgos potenciales relacionados con lo siguiente:			
	¿a. Materiales e ingredientes?			
	¿b. Características físicas y composición del producto?			
	¿c. Procedimientos de procesamiento?			
	¿d. Límites microbianos, cuando corresponda?			
	¿e. Instalaciones?			
	¿f. Equipo?			

	¿g. Embalaje?			
	¿h. Saneamiento e higiene?			
	¿i. Personal (error humano)?			
	¿j. Servicios públicos?			
	¿k. Cadena de suministro?			
30.16	¿La justificación de la categorización de la puntuación se define con el mayor detalle posible? Considerando que el sistema de puntuación y los puntos de activación para la acción de mitigación son subjetivos			
30.17	¿El juicio profesional se utiliza para interpretar la evidencia fáctica, pero está sujeto a justificación?			
30.18	¿Se conservan los registros de las evaluaciones de riesgos?			
30.19	¿El laboratorio farmacéutico evalúa sus sistemas de control para implementar los controles apropiados para garantizar la calidad del producto y la seguridad del paciente?			
30.20	¿Aplica el principio de la QRM, de diseñar los riesgos fuera del proceso o eliminarlos prospectivamente, siempre que sea práctico y factible?			
CONTROL DE RIESGOS				
30.21	Durante las actividades de control de riesgos, se formulan las siguientes preguntas clave: ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos? ¿Cuál es el equilibrio adecuado entre beneficios, riesgos y recursos? ¿Se introducen nuevos riesgos como resultado del control de los riesgos identificados?			
30.22	¿El control de riesgos incluye: a. No proceder con la actividad de riesgo b. Asumir el riesgo c. Eliminar la fuente de riesgo d. Cambiar la probabilidad del riesgo e. Modificar las consecuencias del riesgo f. Compartir el riesgo con otra parte (por ejemplo, un contratista) g. Asumir el riesgo mediante una decisión informada?			
30.23	¿Si se realizan evaluaciones de riesgos y se implementan medidas de control de riesgos, estas son documentadas? ¿Si la evaluación de riesgos se realiza para una actividad en curso, se somete a revisiones periódicas, cuya frecuencia es la adecuada para la naturaleza de la actividad?			
30.24	En función de la criticidad o el nivel de riesgo ¿se desarrollan acciones correctivas específicas para prevenir la recurrencia de casos en los que se hayan producido desviaciones de las medidas de control de riesgos establecidas, especialmente en el caso de riesgos elevados? ¿Estas acciones garantizan que el riesgo se controle lo antes posible, de conformidad con los procedimientos establecidos para la gestión de desviaciones?			
30.25	¿Se desarrollan acciones correctivas específicas con anticipación para cada riesgo identificado, incluyendo qué hacer cuando se produzca una desviación y quién es responsable de implementarlas? ¿Se mantiene un registro de las acciones tomadas?			
REVISIÓN DE RIESGOS				

30.26	¿Existen sistemas adecuados para garantizar que el resultado del proceso QRM se supervise y revise periódicamente, según corresponda, para evaluar la nueva información que pueda afectar la decisión original de QRM? (ejemplos de tales cambios incluyen modificaciones en los sistemas de control, en los equipos y procesos, en los proveedores o contratistas y en la reestructuración organizativa)			
30.27	¿El monitoreo consiste en la medición u observación programada de una medida específica de control de riesgos en relación con sus límites de aceptación? ¿El monitoreo se registra?			
30.28	¿Todos los registros y documentos relacionados con la revisión de riesgos están firmados y fechados por la(s) persona(s) que realizan la revisión y por un funcionario o funcionarios responsables de la unidad de calidad de la empresa?			
VERIFICACIÓN DE PROCESOS Y METODOLOGÍAS DE QRM				
30.29	¿Se verifica el proceso y las metodologías de gestión de riesgos de calidad establecidos? ¿Para determinar si el proceso QRM funciona correctamente, se utilizan métodos, procedimientos y pruebas de verificación y auditoría, incluyendo el muestreo aleatorio y el análisis? ¿La frecuencia de la verificación es suficiente para confirmar el correcto funcionamiento del proceso QRM?			
30.30	Las actividades de verificación incluyen:			
	¿a. Revisión del proceso QRM y sus registros?			
	¿b. Revisión de desviaciones y disposición de productos (control de gestión)?			
	¿c. Confirmación de que los riesgos identificados se mantienen bajo control?			
30.31	¿Se realiza una verificación inicial de las actividades de gestión de riesgos de seguridad planificadas para determinar si son científicamente y técnicamente sólidas, si se han identificado todos los riesgos y si, en caso de que las actividades de QRM se completen correctamente, los riesgos se vayan a controlar eficazmente?			
30.32	La información revisada para verificar el proceso QRM incluye:			
	¿a. Asesoramiento de expertos y estudios científicos?			
	¿b. Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta?			
30.33	¿Las verificaciones posteriores se realizan y documentan por un equipo de Gestión de Riesgos de Calidad o un experto independiente, según sea necesario? (Por ejemplo, se pueden realizar verificaciones cuando se produce una falla inexplicable del sistema, cuando ocurre un cambio significativo en el producto, el proceso o el empaque, o cuando se identifican nuevos riesgos)			
30.34	Siempre que sea posible ¿la verificación incluye acciones para confirmar la eficacia de todos los elementos de las actividades de QRM?			
30.35	En el caso de darse una verificación exhaustiva del proceso QRM por un tercero independiente ¿Dicha verificación es independiente de otros procedimientos de verificación y se realiza para garantizar que el proceso de QRM contribuya al control de los riesgos? ¿Si los resultados de la verificación exhaustiva revelan deficiencias, el proceso de QRM se modifica según sea necesario?			

30.36	¿Las personas encargadas de la verificación poseen los conocimientos técnicos adecuados para desempeñar esta función?			
COMUNICACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE RIESGOS				
30.37	¿La comunicación del proceso de Gestión de Riesgos de Calidad incluye a las partes interesadas clave?			
30.38	¿Los resultados del proceso de QRM y el análisis de riesgos asociado que justifique el enfoque adoptado, son documentados y avalados por la unidad de calidad y la dirección de la organización? ¿Esta información se comunica a las partes interesadas para mantenerlas informadas y asegurar su apoyo?			
30.39	¿Se elabora un informe para cada evaluación de riesgos, siendo el nivel de esfuerzo, formalidad y documentación necesarios proporcionales al nivel de riesgo?			
30.40	En cuanto a las conclusiones de una evaluación de riesgos ¿los controles de mitigación minimizan la probabilidad de riesgo para la seguridad del paciente a un nivel de seguridad aceptable?			
30.41	¿El laboratorio farmacéutico adopta una perspectiva integral y tiene en cuenta que los problemas críticos suelen surgir cuando se producen múltiples fallos en los sistemas simultáneamente, por lo que los planes de mitigación son lo suficientemente sólidos para cubrir este escenario? ¿Las pruebas fácticas que respaldan las declaraciones son sólidas?			
30.42	¿Todas las evaluaciones de riesgos realizadas por el laboratorio farmacéuticos son documentadas? ¿La documentación se enumera y registra todos los riesgos clave según la percepción de la organización y resume cómo se han mitigado?			
30.43	¿Existe una referencia clara a las evaluaciones de riesgos y se mantiene una lista de las evaluaciones realizadas?			
30.44	¿Existe un proceso de gestión para revisar la Gestión de Riesgos de Calidad?			
FORMACIÓN Y EDUCACIÓN				
30.45	¿El personal recibe capacitación continua en los principios y aplicaciones de la Gestión de Riesgos de Calidad para su			
30.46	¿Para desarrollar el programa de capacitación que respalde las actividades de Gestión de Riesgos de Riesgo, se elaboran instrucciones y procedimientos de trabajo que aclaren la estrategia y definan las tareas de todo el personal involucrado?			
30.47	¿Se proporciona capacitación específica según sea necesario para aumentar la concienciación? ¿El personal responsable de la gestión y revisión de riesgos recibe capacitación formal en los procedimientos pertinentes?			
30.48	¿Se brinda oportunidades para la capacitación conjunta del personal industrial y la autoridad reguladora con el fin de fomentar y mantener un diálogo continuo y crear un clima de entendimiento en la aplicación práctica de la gestión de riesgos de calidad?			
RESPONSABILIDADES				
30.49	¿Se cuenta con una matriz interfuncional de responsabilidades y rendición de cuentas asignadas y la misma es compartida con todo el personal pertinente?			
30.50	¿El laboratorio farmacéutico garantiza que se cumplan las normas pertinentes?			

30.51	¿Se dispone de conocimientos y experiencia para la planificación y ejecución eficaces de las actividades de Gestión de Riesgos de Calidad?			
30.52	¿El equipo que se conforme para QRM incluye expertos de las áreas pertinentes (por ejemplo, unidad de calidad, desarrollo de productos, ingeniería, asuntos regulatorios, operaciones de producción, estadística, clínica y otras, como ventas, marketing o legal, según corresponda), además de personas con conocimientos sobre el proceso de QRM?			
30.53	En caso que consultores externos participen en el equipo de la matriz QRM ¿Su función está justificada y claramente definida, y la responsabilidad resultante es comprendida?			
30.54	Si el personal subcontratado participa en la dirección o realización de evaluaciones de riesgos (por ejemplo: como persona autorizada por contrato) ¿El alcance de su participación, responsabilidad y rendición de cuentas queda documentado en un acuerdo técnico u otro documento equivalente entre la persona en cuestión y la empresa farmacéutica?			
30.55	¿En lo que respecta a la persona autorizada, los procedimientos internos de la empresa especifican claramente quién es el responsable de la aprobación final de los documentos de aceptación de riesgos?			
30.56	¿Existe un liderazgo eficaz en equipos matriciales para coordinar la Gestión de Riesgos de Calidad en las distintas funciones y departamentos de la organización, y para garantizar que las actividades de QRM estén adecuadamente definidas, planificadas, dotadas de recursos, implementadas y revisadas? ¿El líder y el equipo identifican los recursos críticos necesarios para implementar las actividades de QRM, así como especifican un cronograma, los entregables y los niveles apropiados de toma de decisiones para el proceso de QRM?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE EL DESARROLLO DEL PRODUCTO				
30.57	¿El primer ejercicio de QRM se realiza una vez definido el perfil de producto objetivo de calidad y finalizado el trabajo de preformulación del medicamento candidato?			
30.58	¿Qué herramienta(s) de gestión de riesgos aplica? (Seleccione una o más opciones)			
	a. Diagramas de causa y efecto (también conocidos como diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado)			
	b. Diagramas de flujo (por ejemplo, entrada-proceso-salida)			
	c. Árboles de decisión			
	d. Análisis de árbol de fallas			
	e. Matrices de relaciones			
30.59	A medida que el producto avanza a etapas posteriores de desarrollo ¿se considera un análisis más detallado de los riesgos asociados tanto al principio activo farmacéutico como al producto farmacéutico terminado? ¿Los riesgos abarcan las preocupaciones relacionadas con la estabilidad, la biodisponibilidad y la seguridad del paciente, incluyendo cualquier dificultad en estas áreas derivada del proceso de fabricación (como, por ejemplo, la conversión de la forma del IFA bajo ciertas condiciones de procesamiento)?			

30.60	A medida que avanza el conocimiento del producto ¿se consideran ejercicios de gestión de riesgos de calidad más detallados, centrándose en las áreas que se consideran de mayor prioridad? ¿Se investigan los riesgos potenciales derivados de cada materia prima (principio activo, excipientes, cualquier dispositivo o componente del envase) y de cada operación unitaria del producto secundario?			
30.61	Para el producto farmacéutico terminado ¿La evaluación de riesgos es más exhaustiva que respalda una comprensión profunda del producto y permite identificar, comprender y controlar todas las variables clave?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE LA VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN				
30.62	¿Las actividades de validación del proceso implican la generación y evaluación de datos a lo largo del proceso, desde el desarrollo hasta la producción a gran escala?			
30.63	¿Los lotes de validación o de conformidad sirven para reforzar las decisiones basadas en la ciencia o en el riesgo que se han tomado a medida que avanza el desarrollo del producto, y demuestran un buen control de todas las fuentes críticas de variabilidad identificadas?			
30.64	¿Cualquier variación no planificada dentro de un lote o entre lotes se evalúa empleando herramientas estadísticas adecuadas, como el análisis de tendencias, para verificar el control del proceso?			
30.65	¿Los principios de QRM también se aplican a las actividades de calificación? (cuando proceda)			
30.66	¿El laboratorio farmacéutico tiene conocimiento suficiente del proceso y del producto para garantizar que, cuando el producto se comercialice, los procesos estén optimizados y los riesgos se minimicen?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE LA FABRICACIÓN COMERCIAL				
30.67	¿Todas las actividades de QRM se estructuran de manera que permitan la responsabilidad de la evaluación de riesgos y las acciones en los niveles jerárquicos apropiados dentro de la organización?			
30.68	Se presta especial atención a la evaluación y el control de riesgos durante el ciclo de vida de un producto, lo que incluye:			
	¿a. Riesgos relacionados con la calidad del producto?			
	¿b. Impacto adverso en la salud del paciente como consecuencia de defectos en la calidad del producto?			
	¿c. Interrupción del suministro de productos a los pacientes?			
	¿d. Riesgos relacionados con las BPM y el cumplimiento normativo?			
	¿e. Riesgos en múltiples ubicaciones?			
	¿f. Riesgos de productos múltiples?			
	¿g. Nuevas instalaciones y modificaciones en las instalaciones existentes, por ejemplo, nuevas empresas, nuevos procesos de fabricación comercial, transferencias de tecnología y discontinuación de productos?			

30.69	Una vez completadas las actividades de evaluación y control de riesgos ¿los resultados se resumen y comunican adecuadamente? (sea que se documenten en un informe nuevo o existente, o bien incluirse como parte de otro documento aprobado por los responsables de la toma de decisiones pertinentes			
30.70	¿Se realiza una revisión de riesgos si se identifican nuevos riesgos o cambios en los niveles de riesgo existentes como resultado de eventos planificados o no planificados, tales como operaciones rutinarias, cambios, quejas, devoluciones de productos, discrepancias o desviaciones, monitoreo de datos, tendencias, inspecciones o auditorías, o cambios en el entorno regulatorio?			
30.71	La revisión de riesgos incluye la evaluación de, por ejemplo:			
	¿a. Eficacia de las actividades y acciones de control de riesgos?			
	¿b. Cambios en los niveles de riesgo observados o en los controles existentes?			
INTEGRACIÓN DE QRM CON ELEMENTOS CLAVE DEL SISTEMA DE CALIDAD				
30.72	¿La QRM se integra en los elementos del sistema de calidad existente y en los procesos de negocio relacionados, y se documenta adecuadamente?			
30.73	El uso de QRM se aplica en las siguientes operaciones:			
	¿a. Gestión de calidad integrada, que incluye: documentación, formación y educación, defectos de calidad, auditoría e inspección, gestión y control de cambios (incluye equipos, instalaciones, servicios públicos, sistemas de control y sistemas informáticos) y mejora continua y acciones correctivas y preventivas (CAPA)?			
	¿b. Instalaciones, equipos y servicios públicos, que contempla: diseño, calificación, mantenimiento y desmantelamiento de instalaciones o equipos, aspectos de higiene, limpieza de equipos y control ambiental, calibración y mantenimiento preventivo y sistemas informáticos y equipos controlados por ordenador?			
	¿c. Gestión de proveedores, materiales y servicios contractuales, que incluye: evaluación y valoración de proveedores y fabricantes por contrato, material de partida, uso de materiales, almacenamiento y condiciones logísticas y de distribución?			
	¿d. Transferencia de tecnología, que contempla: desde el desarrollo hasta la fabricación, durante la fabricación comercial entre plantas y desde la fabricación comercial hasta la discontinuación del producto?			
APLICACIÓN DE QRM EN OPERACIONES DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS				
30.74	La metodología QRM empleada puede respaldar las siguientes acciones para evaluar y controlar los riesgos de calidad:			
	¿a. Producción, contemplando: riesgos del proceso de fabricación, validación, controles de muestreo y prueba en proceso, planificación de la producción, gestión de desviaciones e investigaciones y gestión del cambio?			
	¿b. Estudios de control y estabilidad en laboratorio, incluyendo: resultados fuera de especificación, período de repetición de la prueba y fecha de vencimiento y transferencias de métodos?			

	¿c. Embalaje y etiquetado, contemplando: diseño de paquetes, selección del sistema de cierre del contenedor y controles de etiquetas?			
	¿d. Almacenamiento, transporte y distribución: por ejemplo, la cadena de frío?			
Observaciones:				

F) Firma del Director Técnico / Persona autorizada

Nombre del Director Técnico / Persona autorizada: _____

N.° de Cédula del Director Técnico / Persona autorizada: _____

FORMATO 4

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria	AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ	CÓDIGO:	FE-B.3.4.2-LF-02-04
	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS QUE FABRIQUEN RADIOFÁRMACOS	F.REVISIÓN:	09/2026
		VERSIÓN N.°:	2.0

SECCIÓN I

1	PERSONAL			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
1.1	¿Se cuenta con el personal acorde al desarrollo de sus actividades, al tamaño y complejidad de las operaciones que realiza?			
1.2	¿Se cuenta con el organigrama del establecimiento en donde se refleja su estructura con sus niveles jerárquicos?			
1.3	¿El establecimiento cuenta con un químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico responsable y en lo posible con formación en radiofármacos y seguridad radiológica?			
1.4	¿El químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico responsable es el mismo profesional encargado del análisis de control de calidad de radiofármacos?			
1.5	¿Se encuentra documentado el manual de funciones y responsabilidades para las diferentes actividades del personal?			
1.6	¿El personal conoce de manera clara la organización y las líneas de autoridad?			
1.7	¿Se realiza inducción al personal nuevo?			
1.8	¿Se tiene registros de la inducción?			
1.9	¿Se cuenta con programas de capacitación para el personal en temas específicos como higiene y seguridad, protección radiológica, buenas prácticas de elaboración de radiofármacos y otros temas necesarios para realizar de manera competente las actividades asignadas?			
1.10	¿Existen registro de las capacitaciones impartidas?			
1.11	¿Se cuenta con un cronograma de chequeos médicos del personal?			
1.12	¿Existe un procedimiento para prevenir que personal enfermo ingrese en un área en la que pueda ser afectado él o los productos?			
1.13	¿Cuentan con procedimientos para el manejo de eventualidades (emergencias radiológicas, manejo de derrames, entre otros)?			
1.14	¿Existe señalética de prohibido fumar, comer, beber en las áreas de producción, almacenamiento y laboratorio?			
1.15	¿Se restringe el acceso a las áreas de producción para personal diferente al autorizado?			
1.16	¿Se cuenta con registros de lectura de la exposición a radiación del personal durante el ingreso y salida de las áreas de producción?			
1.17	¿Cuenta el personal con la dotación o uniforme adecuado para trabajar en cada área?			
1.18	¿La dotación o uniforme se encuentra limpio y en buenas condiciones?			
1.19	¿Existen procedimientos escritos para el lavado y esterilización de la vestimenta empleada en áreas de elaboración, análisis de control de calidad y demás áreas de radiofarmacia, cuando aplique?			
1.20	¿El número de uniformes es suficiente para garantizar que se mantengan limpios o se pueden cambiar en el caso de contaminación radioactiva?			
1.21	¿Se controla el contacto del personal con las materias primas y/o radiofármacos elaborados?			
1.22	¿Se provee al personal del equipo de protección radiológica?			
1.23	¿Existen procedimientos escritos sobre el manejo de los equipos de protección radiológica?			

1.24	¿Existe señalética, gráficas o instrucciones escritas para la correcta colocación de vestimenta o equipos de protección radiológica al ingreso a las áreas?			
1.25	¿Existen procedimientos escritos para el lavado y esterilización de la vestimenta empleada en áreas de elaboración, análisis de control de calidad y demás áreas de radiofarmacia, cuando aplique?			
1.26	¿La vestimenta usada no desprende partículas?			
1.27	¿El personal utiliza blindajes como parte de la vestimenta de trabajo, donde sea necesario?			
1.28	¿Se toman medidas de limpieza y sanitización para los blindajes, de manera que no generen contaminación hacia las preparaciones?			
2	**INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
2.1	¿La ubicación, diseño y construcción de las áreas son apropiadas para llevar a cabo las operaciones que se realizan?			
2.2	¿Existen programas y procedimientos de mantenimiento y reparaciones de las instalaciones?			
2.3	¿Las áreas se encuentran claramente identificadas acorde a las actividades que se realizan en cada una de ellas?			
2.4	¿Las superficies de las paredes, pisos y techos son lisas, no porosas, duras sin uniones ni grietas?			
2.5	¿Las uniones entre paredes y de estas con el piso, permiten efectuar una adecuada limpieza?			
2.6	¿Los mesones son de materiales no porosos, lisos, duros, sin uniones o grietas y resistentes a limpieza y desinfección?			
2.7	¿Se cuenta con procedimientos y programa de limpieza, desinfección y control de plagas?			
2.8	¿Se cuenta con registros de limpieza, desinfección y control de plagas?			
2.9	¿Los implementos de limpieza usados en la elaboración y/o fabricación no desprenden partículas y se encuentran en buen estado?			
2.10	¿La iluminación, temperatura, humedad relativa y ventilación son adecuadas a las diferentes áreas de acuerdo a la actividad que se realiza en cada una de ellas?			
2.11	¿Se registran las condiciones?			
2.12	¿La estructura y diseño de las instalaciones permite realizar las actividades de protección radiológica, limpieza, sanitización, prevención de contaminación cruzada, confusión de los productos y eliminación de desechos?			
2.13	¿Cuentan con medidas para la descontaminación en caso de emergencias radiológicas?			
2.14	¿Los drenajes están convenientemente protegidos para evitar la contaminación de las áreas y productos?			
2.15	¿La ubicación y mantenimiento de los equipos es acorde a las operaciones que se realizan?			
2.16	¿Cuentan con procedimientos para el mantenimiento, manejo, calibración, limpieza y desinfección de equipos?			
2.17	¿Disponen de registros de uso para cada equipo o instrumento?			
2.18	¿Todos los equipos e instrumentos cuentan con certificado de calibración vigente?			
2.19	¿Se revisan periódicamente los filtros para determinar su rendimiento?			
2.20	¿Se cuenta con las fichas técnicas de los diferentes agentes de limpieza y desinfección?			
2.21	¿Las soluciones de limpieza y desinfección son filtradas y preparadas con agua estéril?			

2.22	¿Se realiza monitoreo microbiológico de ambientes, superficies de áreas y equipos, así como para el personal y producto terminado, con una periodicidad definida?			
2.23	¿Se almacenan los residuos y desechos en sitios apropiados y seguros?			
2.24	¿Se realiza su disposición final en forma segura y sanitaria, cumpliendo lo establecido en la normativa vigente?			
2.25	¿Existe un mecanismo de alerta para la detección de la contaminación radioactiva de las áreas?			
2.26	¿Cuentan con medidas para la descontaminación en caso de emergencias radiológicas?			
2.27	¿Cuentan con servicios sanitarios y no presentan comunicación directa con las áreas de elaboración, análisis de control de calidad o almacenamiento de radiofármacos?			
2.28	¿Los servicios sanitarios se encuentran separados para hombres y mujeres?			
2.29	¿Los servicios sanitarios cuentan con los implementos de limpieza necesarios?			
2.30	¿Los servicios sanitarios se encuentran, limpios, ordenados y ventilados?			
3	**PRODUCCIÓN**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
3.1	¿Cuentan con áreas específicas para la elaboración de radiofármacos?			
3.2	¿Existen órdenes de producción e instructivos de manufactura para la fabricación de estos productos?			
3.3	¿Se realiza despeje o liberación del área antes de iniciar el proceso de fabricación?			
3.4	¿Se registran y verifican?			
3.5	¿Cuenta con equipos, instrumentos y materiales necesarios para la producción y análisis de control de calidad?			
3.6	¿Las áreas de fabricación se encuentran limpias, ordenadas e iluminadas?			
3.7	¿La temperatura y humedad relativa de las áreas están acordes con los procesos y materiales que en ellas se realizan?			
3.8	¿Se llevan registros?			
3.9	¿Las áreas de producción de radiofármacos cuentan con sistemas de ventilación calificados?			
3.10	¿La fabricación de productos radioactivos estériles se realiza cumpliendo con los requisitos de calidad de aire?			
3.11	¿Cuenta con un listado de los equipos que utiliza para la fabricación de radiofármacos?			
3.12	¿Se realizan cambios de aire por hora en las áreas de procesamiento aséptico?			
4	**ETIQUETADO**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
4.1	¿Cuenta con procedimientos para realizar un correcto etiquetado de los productos?			
4.2	¿Los productos almacenados se encuentran claramente identificados con sus respectivas etiquetas?			
4.3	¿La etiqueta de los contenedores contiene la información necesaria para realizar la trazabilidad del producto?			
4.4	¿Las etiquetas utilizadas son las aprobadas por la autoridad reguladora?			
4.5	¿La información de las etiquetas cumple con la normativa vigente?			
5	**REGISTROS DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN**			

	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
5.1	¿Cuenta con registros de todas las operaciones realizadas en la elaboración de los radiofármacos?			
5.2	¿Los registros del proceso de producción proporcionan información completa de cada lote producido?			
5.3	¿Se conservan los registros de producción y distribución?			
5.4	¿Durante qué tiempo ? (indicar en observaciones)			
5.5	¿Cuentan con registros para la recepción, almacenamiento, uso y eliminación de materiales radioactivos?			
5.6	¿Cuentan con procedimientos para retirar de la red de distribución un radiofármaco cuando esté tenga un defecto o se sospeche de ello?			
5.7	¿El transporte y/o distribución de radiofármacos se realiza en recipientes adecuados de acuerdo a la actividad del producto?			
6	GARANTÍA DE CALIDAD			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
6.1	¿El área de control de calidad es independiente de las áreas de producción?			
6.2	¿Poseen los equipos e instrumentos necesarios para realizar los controles establecidos?			
6.3	¿Cuenta con procedimientos para realizar las pruebas de control de calidad de radiofármacos?			
6.4	¿Se realiza monitoreo ambiental a las áreas de producción de radiofármacos?			
6.5	¿Se cuenta con un programa de monitoreo ambiental a las áreas de producción de radiofármacos?			
6.6	¿Se cuenta con registros del monitoreo ambiental de las áreas de producción de radiofármacos?			
6.7	¿Se encuentran validados estos procesos?			
6.8	¿Cuenta con procedimientos para realizar análisis de las muestras de retención?			
6.9	¿Cuenta con un sitio definido para el almacenamiento de las muestras de retención?			
6.10	¿Durante qué tiempo se conservan las muestras de retención?			
6.11	¿El transporte de productos radiactivos cumple con la normativa específica de acuerdo a la normativa vigente establecida por el comité de bioseguridad y biocustodio a nivel nacional?			
6.12	¿La responsabilidad del envío es del expedidor, no del transportista?			
6.13	¿Los vehículos y el personal que transporta los diferentes tipos de productos (radiofármacos, monodosis, FDG) es regulado por la empresa según los tipos de bultos?			
	SECCIÓN II			
7	GESTIÓN DE RIESGOS DE LA CALIDAD (QRM)			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
7.1	¿Las actividades de QRM se realizan utilizando procesos sistemáticos diseñados para coordinar, facilitar y mejorar la toma de decisiones basada en la ciencia con respecto al riesgo?			
7.2	Los pasos a seguir para iniciar y planificar un proceso de QRM, incluyen los siguientes:			
	¿a. Definir el problema y/o la cuestión del riesgo, incluyendo supuestos pertinentes que identifiquen el potencial de riesgo?			
	¿b. Recopilar información de antecedentes y/o datos sobre el peligro potencial, el daño o el impacto en la salud humana que sean relevantes para la evaluación de riesgos?			
	¿c. Identificar un líder y los recursos necesarios?			

	¿d. Especificar un cronograma, los entregables y un nivel apropiado de toma de decisiones para el proceso de gestión de riesgos?			
	¿Los procedimientos operativos estándar internos definen los pasos, las partes interesadas, las funciones y las responsabilidades? (responsabilidades de gobernanza y gestión).			
PERSONAL INVOLUCRADO EN QRM				
7.3	¿El laboratorio farmacéutico garantiza que se disponga de personal con los conocimientos y la experiencia adecuados sobre el producto para asegurar la planificación y ejecución eficaces de las actividades de gestión de riesgos de calidad?			
7.4	Se conforma un equipo multidisciplinario, en el que el personal designado es capaz de:			
	¿a. Realizar un análisis de riesgos?			
	¿b. Identificar y analizar los riesgos potenciales?			
	¿c. Evaluar los riesgos y determinar cuáles deben controlarse y cuáles pueden aceptarse?			
	¿d. Recomendar e implementar medidas adecuadas de control de riesgos?			
	¿e. Diseñar procedimientos para la revisión, el seguimiento y la verificación de riesgos?			
	¿f. Considerar el impacto de los hallazgos de riesgo en productos y/o procesos relacionados o similares?			
	¿Las actividades de gestión de riesgos de calidad están definidas y documentadas?			
CONOCIMIENTO DEL PRODUCTO Y DEL PROCESO				
7.5	¿La gestión de riesgos de calidad se basa en el conocimiento del producto o los procesos en cuestión, según la etapa del ciclo de vida del producto?			
7.6	¿Cuenta con un diagrama de flujo que abarque todas las operaciones y controles del proceso que se está evaluando? ¿Las modificaciones que se realicen al diagrama de flujo están documentadas?			
EVALUACIÓN DE RIESGOS				
7.7	¿Al realizar una evaluación de riesgos, se considera la seguridad y la eficacia, además de las cuestiones de calidad?			
7.8	¿Durante la evaluación, se enumeran todos los riesgos que razonablemente puedan surgir al realizar la actividad en cuestión? ¿Se realiza un análisis para identificar qué riesgos es fundamental eliminar o reducir a niveles aceptables?			
7.9	¿Se realiza una evaluación de riesgos exhaustiva para garantizar un control de riesgos eficaz? ¿Esta evaluación analiza los materiales, las operaciones, los equipos, el almacenamiento, la distribución y el uso previsto del producto?			
7.10	¿Se elabora una lista de los riesgos potenciales (biológicos, químicos y físicos) que puedan introducirse, incrementarse o controlarse en cada área?			

7.11	En la evaluación de riesgos se abordan las siguientes preguntas básicas: ¿Qué podría salir mal?, ¿Cuál es la naturaleza de los posibles riesgos? ¿Cuál es la probabilidad de que ocurran y qué tan fácil es detectarlas? ¿Cuáles son las consecuencias (la gravedad)?			
7.12	¿Posteriormente, se decide cuáles de los riesgos potenciales deben abordarse mediante las actividades de QRM y qué medidas de control, si las hubiere, deben adoptarse para cada riesgo?			
7.13	Si se ha identificado un riesgo en una etapa donde se requiere control para garantizar la seguridad, y no existe ninguna medida de control en esa etapa ni en ninguna otra ¿el producto o proceso se modifica en esa etapa, o en una etapa anterior o posterior, para incluir dicha medida de control? (Puede ser necesario más de una medida de control para controlar un riesgo específico, y más de un riesgo puede controlarse con una medida de control determinada)			
7.14	¿Se emplea un árbol de decisiones para la evaluación de riesgos? (Informativo)			
7.15	Se consideran los riesgos potenciales relacionados con lo siguiente:			
	¿a. Materiales e ingredientes?			
	¿b. Características físicas y composición del producto?			
	¿c. Procedimientos de procesamiento?			
	¿d. Límites microbianos, cuando corresponda?			
	¿e. Instalaciones?			
	¿f. Equipo?			
	¿g. Embalaje?			
	¿h. Saneamiento e higiene?			
	¿i. Personal (error humano)?			
	¿j. Servicios públicos?			
	¿k. Cadena de suministro?			
7.16	¿La justificación de la categorización de la puntuación se define con el mayor detalle posible? Considerando que el sistema de puntuación y los puntos de activación para la acción de mitigación son subjetivos			
7.17	¿El juicio profesional se utiliza para interpretar la evidencia fáctica, pero está sujeto a justificación?			
7.18	¿Se conservan los registros de las evaluaciones de riesgos?			
7.19	¿El laboratorio farmacéutico evalúa sus sistemas de control para implementar los controles apropiados para garantizar la calidad del producto y la seguridad del paciente?			
7.20	¿Aplica el principio de la QRM, de diseñar los riesgos fuera del proceso o eliminarlos prospectivamente, siempre que sea práctico y factible?			
CONTROL DE RIESGOS				
7.21	Durante las actividades de control de riesgos, se formulan las siguientes preguntas clave: ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos? ¿Cuál es el equilibrio adecuado entre beneficios, riesgos y recursos? ¿Se introducen nuevos riesgos como resultado del control de los riesgos identificados?			

7.22	¿El control de riesgos incluye: a. No proceder con la actividad de riesgo b. Asumir el riesgo c. Eliminar la fuente de riesgo d. Cambiar la probabilidad del riesgo e. Modificar las consecuencias del riesgo f. Compartir el riesgo con otra parte (por ejemplo, un contratista) g. Asumir el riesgo mediante una decisión informada?			
7.23	¿Si se realizan evaluaciones de riesgos y se implementan medidas de control de riesgos, estas son documentadas? ¿Si la evaluación de riesgos se realiza para una actividad en curso, se somete a revisiones periódicas, cuya frecuencia es la adecuada para la naturaleza de la actividad?			
7.24	En función de la criticidad o el nivel de riesgo ¿se desarrollan acciones correctivas específicas para prevenir la recurrencia de casos en los que se hayan producido desviaciones de las medidas de control de riesgos establecidas, especialmente en el caso de riesgos elevados? ¿Estas acciones garantizan que el riesgo se controle lo antes posible, de conformidad con los procedimientos establecidos para la gestión de desviaciones?			
7.25	¿Se desarrollan acciones correctivas específicas con anticipación para cada riesgo identificado, incluyendo qué hacer cuando se produzca una desviación y quién es responsable de implementarlas? ¿Se mantiene un registro de las acciones tomadas?			
REVISIÓN DE RIESGOS				
7.26	¿Existen sistemas adecuados para garantizar que el resultado del proceso QRM se supervise y revise periódicamente, según corresponda, para evaluar la nueva información que pueda afectar la decisión original de QRM? (ejemplos de tales cambios incluyen modificaciones en los sistemas de control, en los equipos y procesos, en los proveedores o contratistas y en la reestructuración organizativa)			
7.27	¿El monitoreo consiste en la medición u observación programada de una medida específica de control de riesgos en relación con sus límites de aceptación? ¿El monitoreo se registra?			
7.28	¿Todos los registros y documentos relacionados con la revisión de riesgos están firmados y fechados por la(s) persona(s) que realizan la revisión y por un funcionario o funcionarios responsables de la unidad de calidad de la empresa?			
VERIFICACIÓN DE PROCESOS Y METODOLOGÍAS DE QRM				
7.29	¿Se verifica el proceso y las metodologías de gestión de riesgos de calidad establecidos? ¿Para determinar si el proceso QRM funciona correctamente, se utilizan métodos, procedimientos y pruebas de verificación y auditoría, incluyendo el muestreo aleatorio y el análisis? ¿La frecuencia de la verificación es suficiente para confirmar el correcto funcionamiento del proceso QRM?			
7.30	Las actividades de verificación incluyen:			
	¿a. Revisión del proceso QRM y sus registros?			
	¿b. Revisión de desviaciones y disposición de productos (control de gestión)?			
	¿c. Confirmación de que los riesgos identificados se mantienen bajo control?			
7.31	¿Se realiza una verificación inicial de las actividades de gestión de riesgos de seguridad planificadas para determinar si son científicamente y técnicamente sólidas, si se han identificado todos los riesgos y si, en caso de que las actividades de QRM se completen correctamente, los riesgos se vayan a controlar eficazmente?			
7.32	La información revisada para verificar el proceso QRM incluye:			
	¿a. Asesoramiento de expertos y estudios científicos?			
	¿b. Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta?			

7.33	¿Las verificaciones posteriores se realizan y documentan por un equipo de Gestión de Riesgos de Calidad o un experto independiente, según sea necesario? (Por ejemplo, se pueden realizar verificaciones cuando se produce una falla inexplicable del sistema, cuando ocurre un cambio significativo en el producto, el proceso o el empaque, o cuando se identifican nuevos riesgos)			
7.34	Siempre que sea posible ¿la verificación incluye acciones para confirmar la eficacia de todos los elementos de las actividades de QRM?			
7.35	En el caso de darse una verificación exhaustiva del proceso QRM por un tercero independiente ¿Dicha verificación es independiente de otros procedimientos de verificación y se realiza para garantizar que el proceso de QRM contribuya al control de los riesgos? ¿Si los resultados de la verificación exhaustiva revelan deficiencias, el proceso de QRM se modifica según sea necesario?			
7.36	¿Las personas encargadas de la verificación poseen los conocimientos técnicos adecuados para desempeñar esta función?			
COMUNICACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE RIESGOS				
7.37	¿La comunicación del proceso de Gestión de Riesgos de Calidad incluye a las partes interesadas clave?			
7.38	¿Los resultados del proceso de QRM y el análisis de riesgos asociado que justifique el enfoque adoptado, son documentados y avalados por la unidad de calidad y la dirección de la organización? ¿Esta información se comunica a las partes interesadas para mantenerlas informadas y asegurar su apoyo?			
7.39	¿Se elabora un informe para cada evaluación de riesgos, siendo el nivel de esfuerzo, formalidad y documentación necesarios proporcionales al nivel de riesgo?			
7.40	En cuanto a las conclusiones de una evaluación de riesgos ¿los controles de mitigación minimizan la probabilidad de riesgo para la seguridad del paciente a un nivel de seguridad aceptable?			
7.41	¿El laboratorio farmacéutico adopta una perspectiva integral y tiene en cuenta que los problemas críticos suelen surgir cuando se producen múltiples fallos en los sistemas simultáneamente, por lo que los planes de mitigación son lo suficientemente sólidos para cubrir este escenario? ¿Las pruebas fácticas que respaldan las declaraciones son sólidas?			
7.42	¿Todas las evaluaciones de riesgos realizadas por el laboratorio farmacéuticos son documentadas? ¿La documentación se enumera y registra todos los riesgos clave según la percepción de la organización y resume cómo se han mitigado?			
7.43	¿Existe una referencia clara a las evaluaciones de riesgos y se mantiene una lista de las evaluaciones realizadas?			
7.44	¿Existe un proceso de gestión para revisar la Gestión de Riesgos de Calidad?			
FORMACIÓN Y EDUCACIÓN				
7.45	¿El personal recibe capacitación continua en los principios y aplicaciones de la Gestión de Riesgos de Calidad para su implementación efectiva? ¿El personal comprende qué es la QRM, posee las habilidades necesarias para aplicarla			
7.46	¿Para desarrollar el programa de capacitación que respalde las actividades de Gestión de Riesgos de Riesgo, se elaboran instrucciones y procedimientos de trabajo que aclaren la estrategia y definan las tareas de todo el personal involucrado?			
7.47	¿Se proporciona capacitación específica según sea necesario para aumentar la concienciación? ¿El personal responsable de la gestión y revisión de riesgos recibe capacitación formal en los procedimientos pertinentes?			

7.48	¿Se brinda oportunidades para la capacitación conjunta del personal industrial y la autoridad reguladora con el fin de fomentar y mantener un diálogo continuo y crear un clima de entendimiento en la aplicación práctica de la gestión de riesgos de calidad?			
RESPONSABILIDADES				
7.49	¿Se cuenta con una matriz interfuncional de responsabilidades y rendición de cuentas asignadas y la misma es compartida con todo el personal pertinente?			
7.50	¿El laboratorio farmacéutico garantiza que se cumplan las normas pertinentes?			
7.51	¿Se dispone de conocimientos y experiencia para la planificación y ejecución eficaces de las actividades de Gestión de Riesgos de Calidad?			
7.52	¿El equipo que se conforme para QRM incluye expertos de las áreas pertinentes (por ejemplo, unidad de calidad, desarrollo de productos, ingeniería, asuntos regulatorios, operaciones de producción, estadística, clínica y otras, como ventas, marketing o legal, según corresponda), además de personas con conocimientos sobre el proceso de QRM?			
7.53	En caso que consultores externos participen en el equipo de la matriz QRM ¿Su función está justificada y claramente definida, y la responsabilidad resultante es comprendida?			
7.54	Si el personal subcontratado participa en la dirección o realización de evaluaciones de riesgos (por ejemplo: como persona autorizada por contrato) ¿El alcance de su participación, responsabilidad y rendición de cuentas queda documentado en un acuerdo técnico u otro documento equivalente entre la persona en cuestión y la empresa farmacéutica?			
7.55	¿En lo que respecta a la persona autorizada, los procedimientos internos de la empresa especifican claramente quién es el responsable de la aprobación final de los documentos de aceptación de riesgos?			
7.56	¿Existe un liderazgo eficaz en equipos matriciales para coordinar la Gestión de Riesgos de Calidad en las distintas funciones y departamentos de la organización, y para garantizar que las actividades de QRM estén adecuadamente definidas, planificadas, dotadas de recursos, implementadas y revisadas? ¿El líder y el equipo identifican los recursos críticos necesarios para implementar las actividades de QRM, así como especifican un cronograma, los entregables y los niveles apropiados de toma de decisiones para el proceso de QRM?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE EL DESARROLLO DEL PRODUCTO				
7.57	¿El primer ejercicio de QRM se realiza una vez definido el perfil de producto objetivo de calidad y finalizado el trabajo de preformulación del medicamento candidato?			
7.58	¿Qué herramienta(s) de gestión de riesgos aplica? (Seleccione una o más opciones)			
	a. Diagramas de causa y efecto (también conocidos como diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado)			
	b. Diagramas de flujo (por ejemplo, entrada-proceso-salida)			
	c. Árboles de decisión			
	d. Análisis de árbol de fallas			
	e. Matrices de relaciones			

7.59	A medida que el producto avanza a etapas posteriores de desarrollo ¿se considera un análisis más detallado de los riesgos asociados tanto al principio activo farmacéutico como al producto farmacéutico terminado? ¿Los riesgos abarcan las preocupaciones relacionadas con la estabilidad, la biodisponibilidad y la seguridad del paciente, incluyendo cualquier dificultad en estas áreas derivada del proceso de fabricación (como, por ejemplo, la conversión de la forma del IFA bajo ciertas condiciones de procesamiento)?			
7.60	A medida que avanza el conocimiento del producto ¿se consideran ejercicios de gestión de riesgos de calidad más detallados, centrándose en las áreas que se consideran de mayor prioridad? ¿Se investigan los riesgos potenciales derivados de cada materia prima (principio activo, excipientes, cualquier dispositivo o componente del envase) y de cada operación unitaria del producto secundario?			
7.61	Para el producto farmacéutico terminado ¿La evaluación de riesgos es más exhaustiva que respalda una comprensión profunda del producto y permite identificar, comprender y controlar todas las variables clave?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE LA VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN				
7.62	¿Las actividades de validación del proceso implican la generación y evaluación de datos a lo largo del proceso, desde el desarrollo hasta la producción a gran escala?			
7.63	¿Los lotes de validación o de conformidad sirven para reforzar las decisiones basadas en la ciencia o en el riesgo que se han tomado a medida que avanza el desarrollo del producto, y demuestran un buen control de todas las fuentes críticas de variabilidad identificadas?			
7.64	¿Cualquier variación no planificada dentro de un lote o entre lotes se evalúa empleando herramientas estadísticas adecuadas, como el análisis de tendencias, para verificar el control del proceso?			
7.65	¿Los principios de QRM también se aplican a las actividades de calificación? (cuando proceda)			
7.66	¿El laboratorio farmacéutico tiene conocimiento suficiente del proceso y del producto para garantizar que, cuando el producto se comercialice, los procesos estén optimizados y los riesgos se minimicen?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE LA FABRICACIÓN COMERCIAL				
7.67	¿Todas las actividades de QRM se estructuran de manera que permitan la responsabilidad de la evaluación de riesgos y las acciones en los niveles jerárquicos apropiados dentro de la organización?			
7.68	Se presta especial atención a la evaluación y el control de riesgos durante el ciclo de vida de un producto, lo que incluye:			
	¿a. Riesgos relacionados con la calidad del producto?			
	¿b. Impacto adverso en la salud del paciente como consecuencia de defectos en la calidad del producto?			
	¿c. Interrupción del suministro de productos a los pacientes?			
	¿d. Riesgos relacionados con las BPM y el cumplimiento normativo?			
	¿e. Riesgos en múltiples ubicaciones?			
	¿f. Riesgos de productos múltiples?			
	¿g. Nuevas instalaciones y modificaciones en las instalaciones existentes, por ejemplo, nuevas empresas, nuevos procesos de fabricación comercial, transferencias de tecnología y discontinuación de productos?			
7.69	Una vez completadas las actividades de evaluación y control de riesgos ¿los resultados se resumen y comunican adecuadamente? (sea que se documenten en un informe nuevo o existente, o bien incluirse como parte de otro documento aprobado por los responsables de la toma de decisiones pertinentes			

7.70	¿Se realiza una revisión de riesgos si se identifican nuevos riesgos o cambios en los niveles de riesgo existentes como resultado de eventos planificados o no planificados, tales como operaciones rutinarias, cambios, quejas, devoluciones de productos, discrepancias o desviaciones, monitoreo de datos, tendencias, inspecciones o auditorías, o cambios en el entorno regulatorio?			
7.71	La revisión de riesgos incluye la evaluación de, por ejemplo:			
	¿a. Eficacia de las actividades y acciones de control de riesgos?			
	¿b. Cambios en los niveles de riesgo observados o en los controles existentes?			
INTEGRACIÓN DE QRM CON ELEMENTOS CLAVE DEL SISTEMA DE CALIDAD				
7.72	¿La QRM se integra en los elementos del sistema de calidad existente y en los procesos de negocio relacionados, y se documenta adecuadamente?			
7.73	El uso de QRM se aplica en las siguientes operaciones:			
	¿a. Gestión de calidad integrada, que incluye: documentación, formación y educación, defectos de calidad, auditoría e inspección, gestión y control de cambios (incluye equipos, instalaciones, servicios públicos, sistemas de control y sistemas informáticos) y mejora continua y acciones correctivas y preventivas (CAPA)?			
	¿b. Instalaciones, equipos y servicios públicos, que contempla: diseño, calificación, mantenimiento y desmantelamiento de instalaciones o equipos, aspectos de higiene, limpieza de equipos y control ambiental, calibración y mantenimiento preventivo y sistemas informáticos y equipos controlados por ordenador?			
	¿c. Gestión de proveedores, materiales y servicios contractuales, que incluye: evaluación y valoración de proveedores y fabricantes por contrato, material de partida, uso de materiales, almacenamiento y condiciones logísticas y de distribución?			
	¿d. Transferencia de tecnología, que contempla: desde el desarrollo hasta la fabricación, durante la fabricación comercial entre plantas y desde la fabricación comercial hasta la discontinuación del producto?			
APLICACIÓN DE QRM EN OPERACIONES DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS				
7.74	La metodología QRM empleada puede respaldar las siguientes acciones para evaluar y controlar los riesgos de calidad:			
	¿a. Producción, contemplando: riesgos del proceso de fabricación, validación, controles de muestreo y prueba en proceso, planificación de la producción, gestión de desviaciones e investigaciones y gestión del cambio?			
	¿b. Estudios de control y estabilidad en laboratorio, incluyendo: resultados fuera de especificación, período de repetición de la prueba y fecha de vencimiento y transferencias de métodos?			
	¿c. Embalaje y etiquetado, contemplando: diseño de paquetes, selección del sistema de cierre del contenedor y controles de etiquetas?			
	¿d. Almacenamiento, transporte y distribución: por ejemplo, la cadena de frío?			
Observaciones:				

F) Firma del Director Técnico / Persona autorizada

Nombre del Director Técnico / Persona autorizada:

N.° de Cédula del Director Técnico / Persona autorizada:

FORMATO 5

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria	AGENCIA NACIONAL DE REGULACION, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA-ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ	CÓDIGO:	FE-B.3.4.2-LF-02-05
	PAÍSES DONDE SE COMERCIALIZAN EL O LOS PRODUCTOS	F. REVISIÓN:	09/2026
		VERSIÓN N.°:	2.0

N.° de registro sanitario	Nombre del producto	Forma farmacéutica	Principios activos	Concentración del principio activo	País donde se comercializa el producto	Link de verificación del registro sanitario (cuando aplique)

FIRMA DEL RESPONSABLE TÉCNICO

FIRMA

NOMBRES Y APELLIDOS:

N.° DE CÉDULA DE IDENTIFICACIÓN:

FORMATO 6

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria	AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA. DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ	CÓDIGO:	FE-B.3.4.2-LF-02-06
	SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS	F.REVISIÓN:	09/2026
		VERSIÓN N.°:	2.0

MOTIVO:	
OBTENCIÓN ☐	RENOVACIÓN ☐
FECHA DE SOLICITUD:	**N.° TRÁMITE ASIGNADO:**

Director/a Técnico/a de Buenas Prácticas y Permisos (o quien ejerza sus competencias)
Presente.-
De mi consideración:
Por medio de la presente, solicito a usted muy comedidamente se sirva disponer a quien corresponda la designación del comité auditor para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

DATOS GENERALES DEL ESTABLECIMIENTO FARMACÉUTICO NACIONAL			
Nombre o Razón Social:		**RUC:**	
Dirección:		**Provincia:**	
		Parroquia:	
N.° Establecimiento:		**Cantón:**	
N.° Permiso de funcionamiento:			
Nombre del Representante Legal:		**Teléfono:**	**Cédula:**
Correo electrónico del Representante Legal:			
Nombre del Representante Técnico:		**Teléfono:**	**Cédula:**
Correo electrónico del Representante Técnico:			

DATOS GENERALES DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO			
Nombre o Razón Social:			
Región:		**País:**	
Estado:		**Ciudad:**	
Dirección:		**N.° Planta:**	
		Código Postal:	
Referencia de ubicación:		**Correo electrónico:**	
		Teléfono:	
Nombre del propietario o representante legal de laboratorio farmacéutico extranjero:		**N.° del documento de identidad:**	
Nombre del director técnico (o su equivalente):		**N.° del documento de identidad:**	
N.° de Licencia Sanitaria (o documento equivalente):		**Fecha de vigencia de la licencia sanitaria (o documento equivalente):**	

REQUISITOS A PRESENTAR PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS (conforme la Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO)		
1.- Nombramiento del representante legal del laboratorio farmacéutico o su equivalente	SI ☐	NO ☐
2.- Autorización del laboratorio farmacéutico extranjero para solicitar la certificación de BPM a la ARCSA	SI ☐	NO ☐
3.- Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero	SI ☐	NO ☐
4.-Nombre del producto para el cual solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura	SI ☐	NO ☐

FORMATO 6

5.-Nombre y domicilio completo del o los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación de los productos	SI ☐	NO ☐
6.-Descripción del proceso que se lleva a cabo en cada uno de los establecimientos involucrados en la fabricación del producto	SI ☐	NO ☐
7. Listado y descripción de productos que se elaboran en la líneas o líneas de fabricación a certificar **(Formato 1)**	SI ☐	NO ☐
8. Nombre y datos generales del representante legal, responsable sanitario o persona que se designe por parte del laboratorio extranjero para atender la inspección por certificación de Buenas Prácticas de Manufactura	SI ☐	NO ☐
9. Organigrama general del laboratorio farmacéutico, organigrama del departamento de producción y organigrama del departamento de calidad, indicando las línea de reporte	SI ☐	NO ☐
10. Planos del establecimiento y de las áreas de producción	SI ☐	NO ☐
11. Diagramas de flujo del o los procesos de fabricación	SI ☐	NO ☐
12. Resumen general del sistema de calidad incluyendo validación y calificación	SI ☐	NO ☐
13. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del director técnico o su equivalente (Guía depende del tipo del tipo de producto: **Formato 2 medicamentos en general; Formato 3 productos biológicos; Formato 4 productos radiofármacos)**	SI ☐	NO ☐
14. Información de los dos (2) últimos reportes de revisión anual de los productos fabricados en las líneas a certificar y que se comercializan en Ecuador, indicando concretamente: lotes fabricados, lotes rechazados (indicando motivos), lotes liberados que fueron sujetos a investigación, conclusión y acciones realizadas, número de lotes reprocesados, quejas, devoluciones y retiro de productos en el mercado, así como conclusiones del reporte	SI ☐	NO ☐
15. Archivo maestro del laboratorio farmacéutico, firmado por el Director Técnico (o su equivalente)	SI ☐	NO ☐

ÁREAS Y FORMAS FARMACÉUTICAS A CERTIFICAR

NO ESTÉRILES

ÁREA DE PRODUCCIÓN	**MEDICAMENTOS EN GENERAL**	
FORMAS FARMACÉUTICAS	**SÓLIDOS**	
	Cápsulas blandas ☐	Cápsulas duras ☐
	Comprimido (tableta) ☐	Comprimido esfervescente ☐
	Comprimido masticable ☐	Comprimidos sublinguales ☐
	Comprimido para chupar ☐	Gomas masticables ☐
	Grageas ☐	Granulados ☐
	Óvulos ☐	Parche ☐
	Polvos tópicos ☐	Perlas ☐
	Polvo para solución oral ☐	Supositorios ☐
	Glóbulos ☐	Otros:
ÁREA DE PRODUCCIÓN	**MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS - PENICILÍNICOS**	
FORMAS FARMACÉUTICAS	**SÓLIDOS**	
	Cápsulas blandas ☐	Cápsulas duras ☐
	Comprimido (tableta) ☐	Comprimido esfervescente ☐
	Comprimido masticable ☐	Comprimidos sublinguales ☐
	Comprimido para chupar ☐	Gomas masticables ☐
	Grageas ☐	Granulados ☐

	Óvulos		Parche	
	Polvos tópicos		Perlas	
	Polvo para solución oral		Supositorios	
	Glóbulos		Otros:	
ÁREA DE PRODUCCIÓN				
FORMAS FARMACÉUTICAS	**SEMISÓLIDOS**			
	Cremas		Pomadas	
	Geles		Unguentos	
	Pastas		Jaleas	
	Otros:			
ÁREA DE PRODUCCIÓN				
FORMAS FARMACÉUTICAS	**LÍQUIDOS**			
	Elíxeres		Jarabes	
	Emulsiones		Linimentos	
	Gotas orales		Lociones tópicas	
	Lociones capilares		Soluciones orales	
	Soluciones nasales		Soluciones tópicas	
	Otros:			
ESTÉRILES				
ÁREA DE PRODUCCIÓN	**MEDICAMENTOS EN GENERAL**			
FORMAS FARMACÉUTICAS	Suspensiones inyectables		Solución oftálmica	
	Soluciones inyectables		Soluciones nasales	
	Polvos liofilizados		Ungüentos	
	Otros: infusión intravenosa, polvo para inyección			
ÁREA DE PRODUCCIÓN	**MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS - CEFALOSPORÍNICOS**			
FORMAS FARMACÉUTICAS	Suspensiones inyectables		Solución oftálmica	
	Soluciones inyectables		Soluciones nasales	
	Polvos liofilizados		Ungüentos	
	Otros: polvo estéril para inyección			
ÁREA DE PRODUCCIÓN	**MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS - PENICILÍNICOS**			
FORMAS FARMACÉUTICAS	Suspensiones inyectables		Solución oftálmica	
	Soluciones inyectables		Soluciones nasales	
	Polvos liofilizados		Ungüentos	
	Otros: polvo estéril para inyección			
ÁREA DE PRODUCCIÓN	**MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS (OTROS)**			
FORMAS FARMACÉUTICAS	Suspensiones inyectables		Solución oftálmica	
	Soluciones inyectables		Soluciones nasales	
	Polvos liofilizados		Ungüentos	
	Otros: polvo estéril para inyección			
ÁREA DE PRODUCCIÓN	**ANTINEOPLÁSICOS**			
FORMAS FARMACÉUTICAS	Suspensiones inyectables		Solución oftálmica	
	Soluciones inyectables		Soluciones nasales	
	Polvos liofilizados		Ungüentos	
	Otros:			
OBSERVACIONES				

FORMATO 6

ARÉAS DE PRODUCCIÓN: LAS "ÁREAS DE PRODUCCIÓN" DEBERÁN CONTAR CON ÁREAS SEPARADAS, DISEÑADAS ESPECÍFICAMENTE, CERRADAS, Y DOTADAS DE SISTEMAS INDEPEDIENTES DE PROVISIÓN DE AIRE.

NOTA: CABE INDICAR QUE LAS ÁREAS DE PRODUCCIÓN DECLARADAS POR EL ESTABLECIMIENTO SERÁN VERIFICADAS DURANTE LA AUDITORÍA. LAS ÁREAS DE PRODUCCIÓN ESTABLECIDAS EN EL FORMULARIO SON ÁREAS SUGERIDAS SEGÚN EL TIPO DE PRODUCTO(S) QUE COMERCIALIZA EL LABORATORIO EXTRANJERO EN EL ECUADOR. NO OBSTANTE, EL ÁREA DE PRODUCCIÓN QUE ARCSA ENMARQUE EN EL FORMULARIO CON AMARILLO ES **OBLIGATORIA.**

FIRMAS DE LOS REPRESENTATES DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO	
REPRESENTANTE LEGAL	**DIRECTOR TÉCNICO (EQUIVALENTE)**
FIRMA	**FIRMA**
NOMBRE:	**NOMBRE:**
N.° DOCUMENTO DE IDENTIDAD:	**N.° DOCUMENTO DE IDENTIDAD:**

FORMATO 7

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria	AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ	CÓDIGO:	FE-B.3.4.2-LF-02-07
	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE GASES MEDICINALES	F.REVISIÓN:	09/2026
		VERSIÓN N.°:	1.0

La presente Guía de verificación es una adaptación del Anexo 5 “Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales”, emitida por el “Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas” de la OMS en el Informe n.° 56 de la Serie de Informes Técnicos n.° 1044 del 2022.

N.° Ref.	GESTIÓN DE CALIDAD			
4	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
4.1	¿Se documenta, implementa y se mantiene un sistema de gestión de calidad integral y claramente definido?			
4.2	¿La alta dirección asume la responsabilidad de la calidad de los gases medicinales fabricados, controlados, liberados, almacenados y distribuidos?			
4.3	¿Todas las partes del sistema de calidad cuentan con recursos y mantenimiento adecuados?			
4.4	¿El sistema de calidad incorpora los principios de buenas prácticas, que deben aplicarse a las etapas del ciclo de vida de los gases medicinales? Esto incluye pasos como la recepción de materiales, la fabricación, el llenado, las pruebas, la liberación, la distribución y la devolución del contenedor después del uso de un gas medicinal			
4.5	El sistema de calidad garantiza que:			
	¿a. Los gases medicinales se fabriquen, controlen, almacenen y distribuyan de conformidad con las recomendaciones de BPM, como las buenas prácticas de laboratorio de control de calidad y las buenas prácticas de almacenamiento y distribución, cuando corresponda?			
	¿b. Las funciones, responsabilidades y autoridades directivas estén claramente especificadas en las descripciones de puestos?			
	¿c. Las operaciones y otras actividades estén claramente descritas en forma escrita, como los procedimientos operativos estándar (POEs) y las instrucciones de trabajo?			
	¿d. Se realice la calificación de proveedores y existan acuerdos de calidad?			
	¿e. Se tomen medidas para el suministro y uso de los contenedores y etiquetas correctos?			
	¿f. Estén establecidos todos los controles necesarios?			
	¿g. Existe un sistema de gestión de riesgos de calidad?			
	¿h. Se realicen calibraciones y validaciones cuando es necesario?			
	¿i. El producto terminado se procese y verifique correctamente según los procedimientos y especificaciones definidos?			
	¿j. Las desviaciones, los defectos sospechosos del producto, los resultados de pruebas fuera de especificación y cualquier otra no conformidad o incidente se informen, investiguen y registren, y se aplica un nivel apropiado de análisis de causa raíz durante dichas investigaciones para identificar la causa raíz más probable?			
	¿k. Los cambios propuestos se evalúen y aprueben antes de su implementación, considerando la aprobación regulatoria cuando sea necesario? ¿Después de la implementación de dicho cambio, se realiza una evaluación para confirmar que se lograron los objetivos de calidad y que no hubo un impacto adverso no deseado en la calidad del producto?			

	¿l. Se identifiquen y tomen las acciones correctivas y preventivas apropiadas cuando existen procesos necesarios para garantizar la gestión de cualquier actividad subcontratada que pueda afectar la calidad e integridad del producto?			
	¿m. Los productos terminados no se liberen ni suministren antes de que la persona autorizada haya certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado de acuerdo con las especificaciones del producto, las recomendaciones de BPM y cualquier otra directriz pertinente a la producción, control y liberación de estos productos?			
	¿n. Exista un sistema para gestionar quejas, devoluciones y retiradas del mercado?			
	¿o. Exista un sistema de autoinspección?			
	¿p. Existan disposiciones satisfactorias para garantizar que los gases medicinales se llenen, almacenen, distribuyan y posteriormente manipulen de manera que se mantenga su calidad?			
4.6	¿El sistema de gestión de riesgos de calidad cubre un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos en la producción, llenado, control, almacenamiento y distribución de gases medicinales y, en última instancia, protege al paciente de recibir un producto erróneo o contaminado?			
N.° Ref.	**GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD (QRM, sus siglas en inglés)**			
4.7	**(Referencia Anexo 2 del Informe n.° 47 de la Serie de Informes Técnicos n.° 981)**			
	REQUERIMIENTO	**SI**	**NO**	**NA**
4.7.1	¿Las actividades de QRM se realizan utilizando procesos sistemáticos diseñados para coordinar, facilitar y mejorar la toma de decisiones basada en la ciencia con respecto al riesgo?			
4.7.2	Los pasos a seguir para iniciar y planificar un proceso de QRM, incluyen los siguientes:			
	¿a. Definir el problema y/o la cuestión del riesgo, incluyendo supuestos pertinentes que identifiquen el potencial de riesgo?			
	¿b. Recopilar información de antecedentes y/o datos sobre el peligro potencial, el daño o el impacto en la salud humana que sean relevantes para			
	¿c. Identificar un líder y los recursos necesarios?			
	¿d. Especificar un cronograma, los entregables y un nivel apropiado de toma de decisiones para el proceso de gestión de riesgos?			
	¿Los procedimientos operativos estándar internos definen los pasos, las partes interesadas, las funciones y las responsabilidades? (responsabilidades de gobernanza y gestión).			
	PERSONAL INVOLUCRADO EN QRM			
4.7.3	¿El laboratorio farmacéutico garantiza que se disponga de personal con los conocimientos y la experiencia adecuados sobre el producto para asegurar la planificación y ejecución eficaces de las actividades de gestión de riesgos de calidad?			
4.7.4	Se conforma un equipo multidisciplinario, en el que el personal designado es capaz de:			
	¿a. Realizar un análisis de riesgos?			
	¿b. Identificar y analizar los riesgos potenciales?			
	¿c. Evaluar los riesgos y determinar cuáles deben controlarse y cuáles pueden aceptarse?			
	¿d. Recomendar e implementar medidas adecuadas de control de riesgos?			

	¿e. Diseñar procedimientos para la revisión, el seguimiento y la verificación de riesgos?			
	¿f. Considerar el impacto de los hallazgos de riesgo en productos y/o procesos relacionados o similares?			
	¿Las actividades de gestión de riesgos de calidad están definidas y documentadas?			
CONOCIMIENTO DEL PRODUCTO Y DEL PROCESO				
4.7.5	¿La gestión de riesgos de calidad se basa en el conocimiento del producto o los procesos en cuestión, según la etapa del ciclo de vida del producto?			
4.7.6	¿Cuenta con un diagrama de flujo que abarque todas las operaciones y controles del proceso que se está evaluando? ¿Las modificaciones que se realicen al diagrama de flujo están documentadas?			
EVALUACIÓN DE RIESGOS				
4.7.7	¿Al realizar una evaluación de riesgos, se considera la seguridad y la eficacia, además de las cuestiones de calidad?			
4.7.8	¿Durante la evaluación, se enumeran todos los riesgos que razonablemente puedan surgir al realizar la actividad en cuestión? ¿Se realiza un análisis para identificar qué riesgos es fundamental eliminar o reducir a niveles aceptables?			
4.7.9	¿Se realiza una evaluación de riesgos exhaustiva para garantizar un control de riesgos eficaz? ¿Esta evaluación analiza los materiales, las operaciones, los equipos, el almacenamiento, la distribución y el uso previsto del producto?			
4.7.10	¿Se elabora una lista de los riesgos potenciales (biológicos, químicos y físicos) que puedan introducirse, incrementarse o controlarse en cada área?			
4.7.11	En la evaluación de riesgos se abordan las siguientes preguntas básicas: ¿Qué podría salir mal?, ¿Cuál es la naturaleza de los posibles riesgos? ¿Cuál es la probabilidad de que ocurran y qué tan fácil es detectarlas? ¿Cuáles son las consecuencias (la gravedad)?			
4.7.12	¿Posteriormente, se decide cuáles de los riesgos potenciales deben abordarse mediante las actividades de QRM y qué medidas de control, si las hubiere, deben adoptarse para cada riesgo?			
4.7.13	Si se ha identificado un riesgo en una etapa donde se requiere control para garantizar la seguridad, y no existe ninguna medida de control en esa etapa ni en ninguna otra ¿el producto o proceso se modifica en esa etapa, o en una etapa anterior o posterior, para incluir dicha medida de control? (Puede ser necesario más de una medida de control para controlar un riesgo específico, y más de un riesgo puede controlarse con una medida de control determinada)			
4.7.14	¿Se emplea un árbol de decisiones para la evaluación de riesgos? (Informativo)			
4.7.15	Se consideran los riesgos potenciales relacionados con lo siguiente:			
	¿a. Materiales e ingredientes?			
	¿b. Características físicas y composición del producto?			
	¿c. Procedimientos de procesamiento?			
	¿d. Límites microbianos, cuando corresponda?			
	¿e. Instalaciones?			
	¿f. Equipo?			
	¿g. Embalaje?			
	¿h. Saneamiento e higiene?			
	¿i. Personal (error humano)?			
	¿j. Servicios públicos?			
	¿k. Cadena de suministro?			

4.7.16	¿La justificación de la categorización de la puntuación se define con el mayor detalle posible? Considerando que el sistema de puntuación y los puntos de activación para la acción de mitigación son subjetivos			
4.7.17	¿El juicio profesional se utiliza para interpretar la evidencia fáctica, pero está sujeto a justificación?			
4.7.18	¿Se conservan los registros de las evaluaciones de riesgos?			
4.7.19	¿El laboratorio farmacéutico evalúa sus sistemas de control para implementar los controles apropiados para garantizar la calidad del producto y la seguridad del paciente?			
4.7.20	¿Aplica el principio de la QRM, de diseñar los riesgos fuera del proceso o eliminarlos prospectivamente, siempre que sea práctico y factible?			
CONTROL DE RIESGOS				
4.7.21	Durante las actividades de control de riesgos, se formulan las siguientes preguntas clave: ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos? ¿Cuál es el equilibrio adecuado entre beneficios, riesgos y recursos? ¿Se introducen nuevos riesgos como resultado del control de los riesgos identificados?			
4.7.22	¿El control de riesgos incluye: a. No proceder con la actividad de riesgo b. Asumir el riesgo c. Eliminar la fuente de riesgo d. Cambiar la probabilidad del riesgo e. Modificar las consecuencias del riesgo f. Compartir el riesgo con otra parte (por ejemplo, un contratista) g. Asumir el riesgo mediante una decisión informada?			
4.7.23	¿Si se realizan evaluaciones de riesgos y se implementan medidas de control de riesgos, estas son documentadas? ¿Si la evaluación de riesgos se realiza para una actividad en curso, se somete a revisiones periódicas, cuya frecuencia es la adecuada para la naturaleza de la actividad?			
4.7.24	En función de la criticidad o el nivel de riesgo ¿se desarrollan acciones correctivas específicas para prevenir la recurrencia de casos en los que se hayan producido desviaciones de las medidas de control de riesgos establecidas, especialmente en el caso de riesgos elevados? ¿Estas acciones garantizan que el riesgo se controle lo antes posible, de conformidad con los procedimientos establecidos para la gestión de desviaciones?			
4.7.25	¿Se desarrollan acciones correctivas específicas con anticipación para cada riesgo identificado, incluyendo qué hacer cuando se produzca una desviación y quién es responsable de implementarlas? ¿Se mantiene un registro de las acciones tomadas?			
REVISIÓN DE RIESGOS				
4.7.26	¿Existen sistemas adecuados para garantizar que el resultado del proceso QRM se supervise y revise periódicamente, según corresponda, para evaluar la nueva información que pueda afectar la decisión original de QRM? (ejemplos de tales cambios incluyen modificaciones en los sistemas de control, en los equipos y procesos, en los proveedores o contratistas y en la reestructuración organizativa)			
4.7.27	¿El monitoreo consiste en la medición u observación programada de una medida específica de control de riesgos en relación con sus límites de aceptación? ¿El monitoreo se registra?			

4.7.28	¿Todos los registros y documentos relacionados con la revisión de riesgos están firmados y fechados por la(s) persona(s) que realizan la revisión y por un funcionario o funcionarios responsables de la unidad de calidad de la empresa?			
VERIFICACIÓN DE PROCESOS Y METODOLOGÍAS DE QRM				
4.7.29	¿Se verifica el proceso y las metodologías de gestión de riesgos de calidad establecidos? ¿Para determinar si el proceso QRM funciona correctamente, se utilizan métodos, procedimientos y pruebas de verificación y auditoría, incluyendo el muestreo aleatorio y el análisis? ¿La frecuencia de la			
4.7.30	Las actividades de verificación incluyen:			
	¿a. Revisión del proceso QRM y sus registros?			
	¿b. Revisión de desviaciones y disposición de productos (control de gestión)?			
	¿c. Confirmación de que los riesgos identificados se mantienen bajo control?			
4.7.31	¿Se realiza una verificación inicial de las actividades de gestión de riesgos de seguridad planificadas para determinar si son científicamente y técnicamente sólidas, si se han identificado todos los riesgos y si, en caso de que las actividades de QRM se completen correctamente, los riesgos se vayan a controlar eficazmente?			
4.7.32	La información revisada para verificar el proceso QRM incluye:			
	¿a. Asesoramiento de expertos y estudios científicos?			
	¿b. Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta?			
4.7.33	¿Las verificaciones posteriores se realizan y documentan por un equipo de Gestión de Riesgos de Calidad o un experto independiente, según sea necesario? (Por ejemplo, se pueden realizar verificaciones cuando se produce una falla inexplicable del sistema, cuando ocurre un cambio significativo en el producto, el proceso o el empaque, o cuando se identifican nuevos riesgos)			
4.7.34	Siempre que sea posible ¿la verificación incluye acciones para confirmar la eficacia de todos los elementos de las actividades de QRM?			
4.7.35	En el caso de darse una verificación exhaustiva del proceso QRM por un tercero independiente ¿Dicha verificación es independiente de otros procedimientos de verificación y se realiza para garantizar que el proceso de QRM contribuya al control de los riesgos? ¿Si los resultados de la verificación exhaustiva revelan deficiencias, el proceso de QRM se modifica según sea necesario?			
4.7.36	¿Las personas encargadas de la verificación poseen los conocimientos técnicos adecuados para desempeñar esta función?			
COMUNICACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE RIESGOS				
4.7.37	¿La comunicación del proceso de Gestión de Riesgos de Calidad incluye a las partes interesadas clave?			
4.7.38	¿Los resultados del proceso de QRM y el análisis de riesgos asociado que justifique el enfoque adoptado, son documentados y avalados por la unidad de calidad y la dirección de la organización? ¿Esta información se comunica a las partes interesadas para mantenerlas informadas y asegurar su apoyo?			
4.7.39	¿Se elabora un informe para cada evaluación de riesgos, siendo el nivel de esfuerzo, formalidad y documentación necesarios proporcionales al nivel de riesgo?			
4.7.40	En cuanto a las conclusiones de una evaluación de riesgos ¿los controles de mitigación minimizan la probabilidad de riesgo para la seguridad del paciente a un nivel de seguridad aceptable?			

4.7.41	¿El laboratorio farmacéutico adopta una perspectiva integral y tiene en cuenta que los problemas críticos suelen surgir cuando se producen múltiples fallos en los sistemas simultáneamente, por lo que los planes de mitigación son lo suficientemente sólidos para cubrir este escenario? ¿Las pruebas fácticas que respaldan las declaraciones son sólidas?			
4.7.42	¿Todas las evaluaciones de riesgos realizadas por el laboratorio farmacéuticos son documentadas? ¿La documentación se enumera y registra todos los riesgos clave según la percepción de la organización y resume cómo se han mitigado?			
4.7.43	¿Existe una referencia clara a las evaluaciones de riesgos y se mantiene una lista de las evaluaciones realizadas?			
4.7.44	¿Existe un proceso de gestión para revisar la Gestión de Riesgos de Calidad?			
FORMACIÓN Y EDUCACIÓN				
4.7.45	¿El personal recibe capacitación continua en los principios y aplicaciones de la Gestión de Riesgos de Calidad para su implementación efectiva? ¿El			
4.7.46	¿Para desarrollar el programa de capacitación que respalde las actividades de Gestión de Riesgos de Riesgo, se elaboran instrucciones y procedimientos de trabajo que aclaren la estrategia y definan las tareas de todo el personal involucrado?			
4.7.47	¿Se proporciona capacitación específica según sea necesario para aumentar la concienciación? ¿El personal responsable de la gestión y revisión de riesgos recibe capacitación formal en los procedimientos pertinentes?			
4.7.48	¿Se brinda oportunidades para la capacitación conjunta del personal industrial y la autoridad reguladora con el fin de fomentar y mantener un diálogo continuo y crear un clima de entendimiento en la aplicación práctica de la gestión de riesgos de calidad?			
RESPONSABILIDADES				
4.7.49	¿Se cuenta con una matriz interfuncional de responsabilidades y rendición de cuentas asignadas y la misma es compartida con todo el personal pertinente?			
4.7.50	¿El laboratorio farmacéutico garantiza que se cumplan las normas pertinentes?			
4.7.51	¿Se dispone de conocimientos y experiencia para la planificación y ejecución eficaces de las actividades de Gestión de Riesgos de Calidad?			
4.7.52	¿El equipo que se conforme para QRM incluye expertos de las áreas pertinentes (por ejemplo, unidad de calidad, desarrollo de productos, ingeniería, asuntos regulatorios, operaciones de producción, estadística, clínica y otras, como ventas, marketing o legal, según corresponda), además de personas con conocimientos sobre el proceso de QRM?			
4.7.53	En caso que consultores externos participen en el equipo de la matriz QRM ¿Su función está justificada y claramente definida, y la responsabilidad resultante es comprendida?			
4.7.54	Si el personal subcontratado participa en la dirección o realización de evaluaciones de riesgos (por ejemplo: como persona autorizada por contrato) ¿El alcance de su participación, responsabilidad y rendición de cuentas queda documentado en un acuerdo técnico u otro documento equivalente entre la persona en cuestión y la empresa farmacéutica?			
4.7.55	¿En lo que respecta a la persona autorizada, los procedimientos internos de la empresa especifican claramente quién es el responsable de la aprobación final de los documentos de aceptación de riesgos?			

4.7.56	¿Existe un liderazgo eficaz en equipos matriciales para coordinar la Gestión de Riesgos de Calidad en las distintas funciones y departamentos de la organización, y para garantizar que las actividades de QRM estén adecuadamente definidas, planificadas, dotadas de recursos, implementadas y revisadas? ¿El líder y el equipo identifican los recursos críticos necesarios para implementar las actividades de QRM, así como especifican un cronograma, los entregables y los niveles apropiados de toma de decisiones para el proceso de QRM?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE EL DESARROLLO DEL PRODUCTO				
4.7.57	¿El primer ejercicio de QRM se realiza una vez definido el perfil de producto objetivo de calidad y finalizado el trabajo de preformulación del medicamento candidato?			
4.7.58	¿Qué herramienta(s) de gestión de riesgos aplica? (Seleccione una o más opciones)			
	a. Diagramas de causa y efecto (también conocidos como diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado)			
	b. Diagramas de flujo (por ejemplo, entrada-proceso-salida)			
	c. Árboles de decisión			
	d. Análisis de árbol de fallas			
	e. Matrices de relaciones			
4.7.59	A medida que el producto avanza a etapas posteriores de desarrollo ¿se considera un análisis más detallado de los riesgos asociados tanto al principio activo farmacéutico como al producto farmacéutico terminado? ¿Los riesgos abarcan las preocupaciones relacionadas con la estabilidad, la biodisponibilidad y la seguridad del paciente, incluyendo cualquier dificultad en estas áreas derivada del proceso de fabricación (como, por ejemplo, la conversión de la forma del IFA bajo ciertas condiciones de procesamiento)?			
4.7.60	A medida que avanza el conocimiento del producto ¿se consideran ejercicios de gestión de riesgos de calidad más detallados, centrándose en las áreas que se consideran de mayor prioridad? ¿Se investigan los riesgos potenciales derivados de cada materia prima (principio activo, excipientes, cualquier dispositivo o componente del envase) y de cada operación unitaria del producto secundario?			
4.7.61	Para el producto farmacéutico terminado ¿La evaluación de riesgos es más exhaustiva que respalda una comprensión profunda del producto y permite identificar, comprender y controlar todas las variables clave?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE LA VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN				
4.7.62	¿Las actividades de validación del proceso implican la generación y evaluación de datos a lo largo del proceso, desde el desarrollo hasta la producción a gran escala?			
4.7.63	¿Los lotes de validación o de conformidad sirven para reforzar las decisiones basadas en la ciencia o en el riesgo que se han tomado a medida que avanza el desarrollo del producto, y demuestran un buen control de todas las fuentes críticas de variabilidad identificadas?			
4.7.64	¿Cualquier variación no planificada dentro de un lote o entre lotes se evalúa empleando herramientas estadísticas adecuadas, como el análisis de tendencias, para verificar el control del proceso?			
4.7.65	¿Los principios de QRM también se aplican a las actividades de calificación? (cuando proceda)			
4.7.66	¿El laboratorio farmacéutico tiene conocimiento suficiente del proceso y del producto para garantizar que, cuando el producto se comercialice, los procesos estén optimizados y los riesgos se minimicen?			
APLICACIÓN DE QRM DURANTE LA FABRICACIÓN COMERCIAL				

4.7.67	¿Todas las actividades de QRM se estructuran de manera que permitan la responsabilidad de la evaluación de riesgos y las acciones en los niveles jerárquicos apropiados dentro de la organización?			
4.7.68	Se presta especial atención a la evaluación y el control de riesgos durante el ciclo de vida de un producto, lo que incluye:			
	¿a. Riesgos relacionados con la calidad del producto?			
	¿b. Impacto adverso en la salud del paciente como consecuencia de defectos en la calidad del producto?			
	¿c. Interrupción del suministro de productos a los pacientes?			
	¿d. Riesgos relacionados con las BPM y el cumplimiento normativo?			
	¿e. Riesgos en múltiples ubicaciones?			
	¿f. Riesgos de productos múltiples?			
	¿g. Nuevas instalaciones y modificaciones en las instalaciones existentes, por ejemplo, nuevas empresas, nuevos procesos de fabricación comercial, transferencias de tecnología y discontinuación de productos?			
4.7.69	Una vez completadas las actividades de evaluación y control de riesgos ¿los resultados se resumen y comunican adecuadamente? (sea que se documenten en un informe nuevo o existente, o bien incluirse como parte de otro documento aprobado por los responsables de la toma de decisiones pertinentes			
4.7.70	¿Se realiza una revisión de riesgos si se identifican nuevos riesgos o cambios en los niveles de riesgo existentes como resultado de eventos planificados o no planificados, tales como operaciones rutinarias, cambios, quejas, devoluciones de productos, discrepancias o desviaciones, monitoreo de datos, tendencias, inspecciones o auditorías, o cambios en el entorno regulatorio?			
4.7.71	La revisión de riesgos incluye la evaluación de, por ejemplo:			
	¿a. Eficacia de las actividades y acciones de control de riesgos?			
	¿b. Cambios en los niveles de riesgo observados o en los controles existentes?			
INTEGRACIÓN DE QRM CON ELEMENTOS CLAVE DEL SISTEMA DE CALIDAD				
4.7.72	¿La QRM se integra en los elementos del sistema de calidad existente y en los procesos de negocio relacionados, y se documenta adecuadamente?			
4.7.73	El uso de QRM se aplica en las siguientes operaciones:			
	¿a. Gestión de calidad integrada, que incluye: documentación, formación y educación, defectos de calidad, auditoría e inspección, gestión y control de cambios (incluye equipos, instalaciones, servicios públicos, sistemas de control y sistemas informáticos) y mejora continua y acciones correctivas y preventivas (CAPA)?			
	¿b. Instalaciones, equipos y servicios públicos, que contempla: diseño, calificación, mantenimiento y desmantelamiento de instalaciones o equipos, aspectos de higiene, limpieza de equipos y control ambiental, calibración y mantenimiento preventivo y sistemas informáticos y equipos controlados por ordenador?			
	¿c. Gestión de proveedores, materiales y servicios contractuales, que incluye: evaluación y valoración de proveedores y fabricantes por contrato, material de partida, uso de materiales, almacenamiento y condiciones logísticas y de distribución?			
	¿d. Transferencia de tecnología, que contempla: desde el desarrollo hasta la fabricación, durante la fabricación comercial entre plantas y desde la fabricación comercial hasta la discontinuación del producto?			

APLICACIÓN DE QRM EN OPERACIONES DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS				
4.7.74	La metodología QRM empleada puede respaldar las siguientes acciones para evaluar y controlar los riesgos de calidad:			
	¿a. Producción, contemplando: riesgos del proceso de fabricación, validación, controles de muestreo y prueba en proceso, planificación de la producción, gestión de desviaciones e investigaciones y gestión del cambio?			
	¿b. Estudios de control y estabilidad en laboratorio, incluyendo: resultados fuera de especificación, período de repetición de la prueba y fecha de vencimiento y transferencias de métodos?			
	¿c. Embalaje y etiquetado, contemplando: diseño de paquetes, selección del sistema de cierre del contenedor y controles de etiquetas?			
	¿d. Almacenamiento, transporte y distribución: por ejemplo, la cadena de frío?			
N.° Ref.	**PERSONAL**			
5	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
5.1	¿El personal involucrado en la fabricación, control, certificación o liberación de un lote, almacenamiento y distribución de gases medicinales posee calificaciones y experiencia práctica adecuada para las funciones requeridas?			
5.2	¿El personal recibe la capacitación adecuada en las directrices pertinentes que cubren las Buenas Prácticas y los procedimientos de la empresa?			
5.3	¿El personal es consciente de los posibles riesgos y peligros para los productos y los pacientes?			
5.4	¿El personal de los proveedores de servicios subcontratados recibe capacitación adecuada, especialmente cuando las actividades pueden influir en la calidad de los gases medicinales y los contenedores, como el mantenimiento y la limpieza de cilindros o válvulas?			
5.5	¿El fabricante cuenta con el número suficiente de personal con la calificación necesaria y experiencia práctica? ¿Las responsabilidades encargadas no son tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad, de acuerdo a las políticas y normas de calidad propias del laboratorio farmacéutico y están definidas en el Manual de Funciones del personal, o documento equivalente?			
5.6	¿Todo el personal responsable tiene funciones específicas, documentadas y adecuada autoridad para realizar sus responsabilidades? ¿Sus funciones están delegadas a suplentes de un nivel de calificación satisfactoria? ¿No existen vacíos o superposición de responsabilidades en lo concerniente a la aplicación de las BPM? ¿El fabricante tiene un organigrama?			
5.7	¿Todo el personal está consciente de los principios de las BPM que les afectan y reciben entrenamiento inicial y continuo, incluyendo las instrucciones sobre higiene relevantes a sus necesidades? ¿Todo el personal está motivado para apoyar la implementación y mantenimiento de altos estándares de calidad?			
5.8	¿Se toman medidas para prevenir el paso de personas no autorizadas a las áreas de producción o zonas de almacenamiento y control de calidad? ¿El personal que no trabaje en estas áreas no las usa como corredores o pasillos?			

5.9	¿Se cuenta con un programa anual de capacitación de su personal, en temas específicos relacionados con sus labores y con el sistema de calidad, los registros de las capacitaciones están disponibles en el establecimiento? ¿El entrenamiento incluye también al personal de distribución, almacenamiento y/o transporte, quienes reparten gases medicinales?			
5.10	¿El adiestramiento del personal nuevo que ingrese a la planta, corresponde a los responsables de cada área y es específico de acuerdo al área de trabajo donde vayan a laborar? ¿Se realiza mediante programas escritos y aprobados por los responsables de cada área, revisando periódicamente la efectividad del mismo y verificando su cumplimiento? ¿Existen programas de evaluación del desempeño para todos los niveles de la empresa, los registros de las evaluaciones de desempeño están disponibles en el establecimiento?			
5.11	¿Todo el personal es sometido a un examen médico al momento de su contratación? ¿Es responsabilidad del fabricante garantizar que existan instrucciones que garanticen que las condiciones de salud que puedan tener un impacto sobre la calidad de los productos se pongan en su conocimiento? ¿Tras el primer examen médico, se realizan exámenes cuando sea necesario para el trabajo y la salud personal?			
5.12	¿Al personal de planta se le provee de uniformes y equipos de protección personal de acuerdo con la actividad que realiza?			
5.13	¿El acceso a áreas de producción está restringido solo a personal autorizado, con la debida protección?			
5.14	¿El fabricante vela en todo momento por el cumplimiento e implementación de las buenas prácticas de manufactura, de las normativas internas de la empresa, así como de aquellas normas nacionales e internacionales existentes en aspectos de seguridad NTE INEN 2266, NTE INEN-ISO 3864, o documentos que los sustituyan?			
PERSONAL CLAVE				
5.15	¿El personal clave incluye al jefe de producción, el(los) jefe(s) de la(s) unidad(es) calidad y la persona autorizada (Director Técnico)? ¿La(s) unidad(es) de calidad generalmente comprende(n) las funciones de aseguramiento y control de calidad? ¿los cargos claves son ocupados por personal de tiempo completo? ¿Los jefes de producción y de la(s) unidad(es) de calidad son independientes uno del otro?			
5.16	¿El personal clave tiene adecuada experiencia práctica en la manufactura y el aseguramiento de la calidad de los gases medicinales?			
5.17	Las responsabilidades en cuanto a calidad que comparten el jefe de producción y el jefe de control de calidad, son:			
	¿a. Autorización de procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo las modificaciones?			
	¿b. Monitoreo y control del ambiente de manufactura?			
	¿c. Higiene de planta?			
	¿d. Validación de procesos y calibración de instrumentos de análisis?			
	¿e. Capacitación, incluyendo la aplicación y principios de garantía calidad?			
	¿f. Aprobación y monitoreo de los proveedores de materiales?			
	¿g. Aprobación y monitoreo de los contratos de manufactura?			

	¿h. Designación y monitoreo de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos?			
	¿i. Desempeño y evaluación de los controles en proceso?			
	¿j. Retención de registros?			
	¿k. Monitoreo del cumplimiento de requerimientos de las BPM?			
	¿l. Inspección, investigación y toma de muestras para monitorear factores que puedan afectar la calidad del producto?			
5.18	El responsable de la producción tiene las siguientes responsabilidades:			
	¿a. Garantizar que los productos se produzcan y almacenen de acuerdo con la documentación apropiada para obtener la calidad requerida?			
	¿b. Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de producción, incluidos los controles en proceso, y garantizar su estricta implementación?			
	¿c. Garantizar que los registros de producción sean evaluados y firmados por una persona designada, antes de su envío a la unidad de control de calidad?			
	¿d. Verificar el mantenimiento del departamento, locales y equipos?			
	¿e. Garantizar que se realicen y registren las validaciones y calibraciones apropiadas de los equipos de control y que los informes estén disponibles?			
	¿f. Asegurar que la capacitación inicial y continua requerida del personal de producción se lleve a cabo y se adapte según las necesidades?			
5.19	El responsable de control de calidad tiene las siguientes responsabilidades:			
	¿a. Aprobar o rechazar materias primas, materiales de envase o empaque, intermediarios, producto a granel y producto terminado en relación con sus especificaciones?			
	¿b. Evaluar registros de lotes?			
	¿c. Asegurar que se realicen todas las pruebas necesarias?			
	¿d. Aprobar instrucciones de toma de muestras, especificaciones, métodos de prueba y otros procedimientos de control de calidad?			
	¿e. Aprobar y monitorear los análisis hechos bajo contratación?			
	¿f. Revisar el mantenimiento del departamento, instalaciones y equipo?			
	¿g. Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las de procedimientos analíticos y las calibraciones de los equipos de control sean realizadas, datos que son registrados y están disponibles?			
	¿h. Asegurar que el entrenamiento inicial y continuo del personal de producción es llevado a cabo y adaptado de acuerdo a sus necesidades?			
	¿i. Analizar y determinar los criterios de aceptación o rechazo para los productos devueltos?			
	¿j. Asegurar la aplicación de un procedimiento para el retiro del producto del mercado?			
5.20	¿La persona autorizada es responsable por el cumplimiento de los requerimientos técnicos y regulatorios relativos a la calidad del producto terminado y de aprobar la liberación del producto terminado para la venta?			
	La persona autorizada está también involucrada en otras actividades incluyendo las siguientes:			

5.21	¿a. Implementación (y establecimiento cuando es necesario), del sistema de calidad?			
	¿b. Participación en el desarrollo del manual de calidad de la compañía o documento equivalente?			
	¿c. Supervisión de las auditorías internas regulares o autoinspecciones?			
	¿d. Supervisar el departamento de control de calidad?			
	¿e. Participar en las auditorías externas (auditorias de proveedores)?			
	¿f. Participar en los programas de validación?			
5.22	¿La función de aprobación y liberación de un lote o producto terminado está delegada a una persona que posea las apropiadas calificaciones y experiencia, quien liberare el producto de acuerdo al procedimiento aprobado?			
5.23	La persona responsable por la aprobación de un lote para su liberación siempre se asegura que los siguientes requerimientos se cumplan:			
	¿a. Los requerimientos de producto dados por la autorización de comercialización (registro sanitario) y la autorización de manufactura en el lote concerniente?			
	¿b. Los principios y lineamientos dados por las BPM, como lo establecen los lineamientos publicados por la OMS?			
	¿c. Que los procesos de manufactura y análisis estén validados?			
	¿d. Que todas las comprobaciones y pruebas necesarias se han realizado, tomando en consideración las condiciones de producción y los registros de fabricación?			
	¿e. Si ha habido cambios planificados o desviaciones en la manufactura o en el control de calidad, estos han sido notificados de acuerdo con el sistema de reporte definido, antes de que cualquier producto sea liberado. Estos cambios requerían notificación y aprobación previa por la ARCSA?			
	¿f. Cualquier toma de muestra, inspección, prueba y revisiones han sido realizadas o iniciadas como es apropiado para cubrir los cambios planeados y las desviaciones?			
	¿g. Que toda la documentación necesaria acerca de la producción y el control de calidad ha sido completada y aprobada por supervisores capacitados en las disciplinas apropiadas?			
	¿h. Que las auditorias apropiadas, autoinspecciones y controles no programados son realizados por personal entrenado y capacitado?			
	¿i. Que se ha emitido aprobación por el responsable de control de calidad?			
	¿j. Que todos los factores relevantes han sido considerados, incluyendo los no específicamente asociados con el lote saliente en evaluación (por ejemplo: subdivisión de los lotes salida que provengan de una producción en común, factores asociados, con una línea de producción continua)?			

N.° Ref.	**DOCUMENTACIÓN**			
6	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
6.1	¿Las especificaciones, los procedimientos operativos estándar y los documentos relacionados, según corresponda, para la fabricación, el control, el almacenamiento y la distribución de gases medicinales, se establecen, implementan y se mantienen de acuerdo con el sistema de gestión de calidad?			
6.2	¿Los documentos se diseñan, preparan, revisan y distribuyen con cuidado, de acuerdo con el sistema de gestión de calidad?			

6.3	¿Los documentos son autorizados (aprobados, firmados y fechados) por las personas responsables correspondientes? ¿Ningún documento es modificado sin autorización y aprobación previas?			
6.4	¿Los documentos tienen un contenido inequívoco y están organizados de forma ordenada? ¿El título, la naturaleza y el propósito están claramente indicados?			
6.5	¿Los documentos se revisan periódicamente y se mantienen actualizados?			
6.6	¿Se utilizan documentos obsoletos? ¿Se evita la presencia simultánea de documentos vigentes y de ediciones anteriores?			
6.7	¿Cuando los documentos requieran la entrada de datos, dichas entradas son claras, legibles e indelebles, de conformidad con las buenas prácticas de documentación y los requisitos de integridad de los datos?			
6.8	¿Se crean o completan registros cada vez que se realice cualquier acción, de forma que se puedan rastrear todas las actividades significativas? ¿Los registros se conservan durante el plazo que determinen los procedimientos internos o la legislación nacional, según corresponda?			
6.9	¿Las etiquetas son claras, inequívocas y cumplen con la legislación nacional?			
6.10	Las etiquetas de los cilindros de gases medicinales contienen como mínimo la información recomendada en la farmacopea oficial, cuando sea aplicable, además de la siguiente información:			
	¿a. El nombre del gas medicinal?			
	¿b. El número de lote asignado por el fabricante?			
	¿c. La fecha de caducidad o de consumo preferente (si corresponde)?			
	¿d. Cualquier condición especial de almacenamiento o precaución de manipulación que pueda ser necesaria?			
	¿e. Instrucciones de uso?			
	¿f. Advertencias y precauciones?			
	¿g. El nombre y la dirección del fabricante ?			
	¿h. Fecha de la prueba (mes y año)?			
6.11	¿Están disponibles las especificaciones y las metodologías analíticas autorizadas?			
6.12	¿Se mantienen registros de cada lote de gas fabricado?			
6.13	En el caso de que el manejo del sistema de calidad sea por medios impresos, tanto los procedimientos como las instrucciones de operación contienen al menos los siguientes elementos:			
	¿a. Original y copias controladas?			
	¿b. Título que resuma claramente la naturaleza y el objeto del documento?			
	¿c. Formato y presentación adaptadas a su utilización fácil, legible y vigente?			
	¿d. Indicaciones y descripciones claras, precisas y comprensibles de cada acción a emprender?			
	¿e. Registros con espacios suficientes y claramente definidos para el nombre y la firma del responsable de la operación, fecha, hora y otras observaciones, garantizando que cada actividad haya sido efectivamente realizada?			
6.14	¿Cada entrega de un lote de producto terminado está respaldada por su respectivo certificado de análisis, debidamente firmado por el responsable del control de la calidad?			

6.15	¿Todos los documentos inherentes a la fabricación y al envase de un lote de producto, se archivan por un (1) año posterior a la fecha de vencimiento de ese lote?			
6.16	¿Para que un producto terminado sea enviado al almacenamiento previo a su venta y despacho, la Unidad de Control de la Calidad emite su visto bueno a la historia técnica del lote?			
PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR Y REGISTROS				
6.17	Los Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs) y los registros asociados están disponibles al menos para:			
	¿a. El uso del equipo?			
	¿b. Aparatos e instrumentos analíticos?			
	¿c. Mantenimiento y calibración?			
	¿d. Limpieza y desinfección?			
	¿e. Asuntos relacionados con el personal como formación, vestimenta e higiene?			
	¿f. Calificación y validación?			
	¿g. Autoinspección?			
	¿h. Quejas?			
	¿i. Retiros?			
	¿j. Devoluciones?			
6.18	¿Los POEs para muestreo especifican la persona o personas autorizadas para tomar muestras y las instrucciones de muestreo?			
6.19	¿Los POEs que describen los detalles del sistema de numeración de lotes garantizan que cada lote de gas medicinal esté identificado con un número de lote específico?			
6.20	¿Se mantienen registros de los análisis?			
6.21	¿Existen procedimientos escritos de liberación y rechazo, en particular para la liberación del producto terminado para la venta?			
6.22	¿Se mantienen registros de la distribución de cada lote de gas medicinal?			
6.23	¿Se mantienen registros de los equipos principales y críticos, según corresponda, de todas las operaciones de calificación, calibración, mantenimiento, limpieza o reparación, incluidas las fechas y las identidades de las personas que llevaron a cabo dichas operaciones?			
N.° Ref.	**QUEJAS Y RECLAMOS**			
7	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
7.1	¿Existe un procedimiento escrito que describa el manejo de las quejas y reclamos?			
7.2	¿Cualquier queja y reclamo relativa a un defecto de un gas medicinal se registra detalladamente y se investiga exhaustivamente?			
7.3	¿Cuando sea necesario, se toman las medidas de seguimiento pertinentes tras la investigación y evaluación de una queja? De ser necesario ¿Se considera la retirada del lote o lotes?			
7.4	¿Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como resultado de una queja se registran y se referencian en los registros del lote correspondiente?			
7.5	¿Se informa a la ARCSA si un fabricante está considerando tomar medidas tras la identificación de problemas de calidad graves con un gas medicinal que puedan estar afectando a los pacientes?			
7.6	¿Se designa una persona o departamento dentro de la compañía, que sea responsable de recibir, direccionar, gestionar y registrar toda queja o reclamo recibido?			
	Para cada reclamo se establece un registro, el cual contiene al menos la información siguiente:			

7.7	¿a. Naturaleza del reclamo?			
	¿b. Nombre del producto, presentación y número de lote?			
	¿c. Procedencia del reclamo?			
	¿d. Resultados de la investigación efectuada?			
	¿e. Medidas adoptadas y acciones correctivas pertinentes?			
	¿f. Observaciones?			
7.8	¿Los gases medicinales objeto del reclamo se identifican y colocan en cuarentena? ¿El destino de los productos devueltos queda en el registro del reclamo y en el récord de elaboración del lote o lotes respectivos?			
7.9	¿Los registros de quejas y reclamos son revisados periódicamente para ver si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial?			
N.° Ref.	**RETIROS**			
8	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
8.1	¿Existe un procedimiento escrito y autorizado que describa la gestión de un retiro de gases medicinales?			
8.2	¿Se notifica a la ARCSA el retiro de mercado del producto?			
8.3	¿El retiro de un gas medicinal es documentado? ¿Se conservan registros?			
N.° Ref.	**DEVOLUCIONES**			
9	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
9.1	¿Existe un procedimiento escrito autorizado que describa la gestión de las devoluciones de gases medicinales, que puede incluir inspección o pruebas?			
9.2	¿Una vez distribuidos, los gases medicinales sólo son devueltos en las condiciones acordadas, definidas por el fabricante?			
9.3	¿Los gases medicinales devueltos son almacenados de forma controlada en un área específica? ¿Los productos devueltos se identifican claramente y se conservan hasta que se decida qué hacer con ellos?			
9.4	¿Se mantienen registros de inventario de los gases medicinales devueltos?			
N.° Ref.	**AUTOINSPECCIÓN, AUDITORÍAS DE CALIDAD Y AUDITORÍAS Y APROBACIONES DE PROVEEDORES**			
10	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
10.1	¿Las autoinspecciones se realizan de acuerdo con un procedimiento escrito y autorizado? ¿El objetivo es detectar cualquier deficiencia en la implementación de las BPM y recomendar las acciones correctivas necesarias?			
10.2	¿Las autoinspecciones se realizan de forma rutinaria y, además, pueden realizarse en ocasiones especiales?			
10.3	¿Las autoinspecciones se realizan por un equipo de personal con conocimientos en la fabricación y control de gases medicinales, que está calificado para evaluar el cumplimiento de las BPM?			
10.4	Las autoinspecciones cubren, por ejemplo:			
	¿a. Personal?			
	¿b. Instalaciones?			
	¿c. Mantenimiento?			
	¿d. Equipos?			
	¿e. Producción?			
	¿f. Control de calidad?			
	¿g. Documentación, incluido el control de etiquetas?			
	¿h. Saneamiento e higiene?			
	¿i. Validación y calificación?			
	¿j. Liberación de lotes?			
	¿k. Procedimientos para el retiro de mercado?			
	¿l. Gestión de quejas?			

	¿m. Resultados de autoinspecciones anteriores y cualquier acción correctiva adoptada?			
10.5	¿Al finalizar la autoinspección se elabora un informe?			
10.6	¿Se implementan las recomendaciones pertinentes para las acciones correctivas y un programa de seguimiento eficaz? ¿Se verifica la eficacia de las acciones correctivas adoptadas?			
10.7	¿Si las autoinspecciones se complementan con una auditoría de calidad, realizada por especialistas externos o independientes, las cualificaciones de los auditores externos son documentadas?			
10.8	¿Los proveedores y contratistas son evaluados antes de su aprobación e inclusión en la lista de aprobados? ¿La evaluación considera su historial y la naturaleza de los materiales que se suministran o los servicios que se contratan?¿Si se requiere una auditoría, esta determina la capacidad del proveedor o contratista para cumplir con las BPM o las normas aplicables?			
10.9	¿Se establece y registra un plan de auditoría interna ajustado a lo indicado en el procedimiento que rige esta actividad dentro de la empresa, así como el plan de seguimiento establecido para implementar las acciones correctivas y preventivas establecidas?			
REVISIÓN ANUAL DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO				
10.10	¿Se realiza una revisión anual de la calidad del producto de todos los gases medicinales? ¿Se verifica la consistencia del proceso actual y la idoneidad de las especificaciones actuales, tanto para las materias primas como para el gas medicinal? ¿Se resalta cualquier tendencia e identifica mejoras en los productos y procesos? ¿Se documentan las revisiones anualmente, teniendo en cuenta las revisiones anteriores?			
	Se incluye al menos una revisión anual de:			
	¿a. Controles críticos en proceso, resultados de pruebas de producto terminado y especificaciones?			
	¿b. Todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas y su investigación?			
	¿c. Todas las desviaciones o incumplimientos significativos, sus investigaciones relacionadas y la eficacia de las acciones correctivas y preventivas implementadas?			
	¿b. Todos los cambios realizados en los procesos, métodos analíticos, materias primas, materiales de empaque o proveedores críticos?			
	¿c. Los resultados del programa de estabilidad continua y cualquier tendencia adversa (si corresponde)?			
	¿d. Todas las devoluciones, quejas y retiradas relacionadas con la calidad del producto, y las investigaciones realizadas en ese momento?			
	¿e. La idoneidad de cualquier otra acción correctiva previa del producto, proceso o equipo?			
	¿f. El estado de cualificación de los equipos pertinentes utilizados para la fabricación y el envasado de gases medicinales?			
	¿g. Acuerdos con los proveedores (para garantizar su actualización)?			
10.11	¿La unidad encargada del aseguramiento de calidad garantiza que la revisión anual de la calidad del producto se realice de manera oportuna y precisa? ¿Los informes de la revisión anual de la calidad del producto están disponibles en cada instalación?			

10.12	¿Cuando sea necesario, cuenta con un acuerdo entre las distintas partes involucradas en la revisión anual de la calidad del producto (por ejemplo, el importador y el fabricante)? ¿Este acuerdo define las responsabilidades de cada una en la elaboración y evaluación de la revisión de calidad, así como en la adopción de las acciones correctivas y preventivas necesarias?			
10.13	¿La unidad de control de calidad evalúa los resultados de esta revisión y determina si se deben implementar acciones correctivas y preventivas, o si se debe realizar una revalidación? ¿Se documentan las razones de cualquier acción correctiva? ¿Cuenta con procedimientos para la gestión y revisión continuas de estas acciones, y se revisa la eficacia de sus procedimientos durante la autoinspección?			
N.° Ref.	**INSTALACIONES**			
11	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
11.1	¿Las instalaciones donde se fabriquen gases medicinales están ubicados, diseñados, construidos y mantenidos de manera adecuada a las operaciones que se realizan?			
11.2	¿La distribución y el diseño de las instalaciones procura minimizar el riesgo de errores, confusiones, contaminación y contaminación cruzada? ¿Permite una limpieza y un mantenimiento eficaces sin ningún efecto adverso sobre la calidad de los productos?			
11.3	¿Las instalaciones proporcionan espacio suficiente para las operaciones de fabricación, pruebas de control de calidad y almacenamiento?			
11.4	En las instalaciones, existe:			
	¿a. Áreas marcadas y separadas para diferentes gases?			
	¿b. Identificación clara y segregación de cilindros y recipientes criogénicos móviles en las distintas etapas del procesamiento (por ejemplo, “cilindros llenos/recipientes criogénicos móviles”, “en espera de verificación”, “en espera de llenado”, “en cuarentena”, “certificado”, “rechazado”, “entregas preparadas”, “cilindros vacíos/recipientes criogénicos domésticos”)?			
11.5	¿Los cilindros llenos o los recipientes criogénicos móviles se almacenan y transportan de forma segura, garantizando su entrega en un estado limpio y compatible con el entorno en el que se utilizan? ¿Se establecen condiciones de almacenamiento específicas según sea necesario (por ejemplo: para mezclas de gases donde la separación de fases se produce al congelarse)?			
11.6	¿Los locales están limpios, iluminados, ventilados y ordenados para permitir un flujo de trabajo y almacenamiento adecuado?			
	ÁREAS DE CONTROL DE CALIDAD			
11.7	¿El o las áreas de control de calidad están separadas de las áreas de producción?			
11.8	¿El o las áreas de control de calidad están diseñadas de conformidad con las operaciones que en ellas se habrán de efectuar? ¿Se cuenta con espacio suficiente para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas? ¿Hay suficiente espacio para almacenamiento de las muestras, estándares de referencia (si es necesario, con refrigeración), disolventes, reactivos y registros?			
11.9	¿En el diseño del área de control de calidad se contempla el empleo de materiales de construcción adecuados, ventilación apropiada y la extracción o eliminación de vapores nocivos, según corresponda? ¿El suministro de aire de las áreas de control de calidad está separado de las áreas de producción?			

11.10	De ser necesario ¿Cuenta con un cuarto separado para los instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, el contacto con la humedad excesiva y otros factores externos?			
N.° Ref.	**EQUIPOS Y SERVICIOS**			
12	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
12.1	¿Los equipos y servicios públicos son seleccionados, ubicados, construidos y se mantienen de manera que se adapten a las operaciones que se realizan?			
12.2	¿La disposición, diseño, instalación y utilización de los equipos y servicios tienden a minimizar el riesgo de errores y permiten una limpieza y un mantenimiento eficaces a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos?			
12.3	¿El equipo está diseñado para garantizar que se llene el gas correcto en el recipiente correcto? ¿Si se requieren conexiones cruzadas (por ejemplo: al llenar el equipo con mezclas), la calificación y los controles garantizan que no exista riesgo de contaminación cruzada entre los diferentes gases? ¿Los colectores están equipados con conexiones específicas? ¿Las conexiones de las válvulas cumplen con lo establecido en la NTE INEN-ISO 18119, o documento que lo sustituya? ¿El uso de conexiones que cumplan con diferentes normas en el mismo punto de llenado son controlados cuidadosamente, así como el uso de adaptadores necesarios en algunas situaciones para derivar los sistemas de conexión de llenado específicos?			
12.4	¿Los tanques y camiones cisternas están dedicados a un único tipo y calidad de gas definidos? ¿Cuando se utilicen tanques y camiones cisternas no dedicados, se evalúan y controlan los riesgos de contaminación, incluyendo la aplicación de las mismas Buenas Prácticas en la producción y la aplicación de las mismas especificaciones de calidad para gases industriales y medicinales?			
12.5	Si el establecimiento cuenta con un sistema común de suministro de gas (rampa de llenado o manifold) a colectores de gas medicinal e industrial ¿cuenta con un método validado para evitar el reflujo desde la línea de gas industrial a la línea de gas medicinal?			
12.6	¿Los colectores de llenado y distribución están dedicados a un solo gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales? En casos excepcionales, si se emplea el mismo colector para el llenado de distintos gases ¿esta excepción está justificada y se realiza bajo control? ¿La calidad de dicho gas o mezcla de gases es al menos igual a la calidad requerida del gas medicinal? ¿Se cumplen las normas de BPM? ¿El llenado se realiza por campañas?			
12.7	¿Las operaciones de reparación, mantenimiento, limpieza y purga del equipo afectan negativamente la calidad de los gases medicinales? ¿Los procedimientos describen las medidas que deben tomarse tras las operaciones de reparación y mantenimiento que afecten la integridad del sistema? ¿Se demuestra que el equipo está libre de cualquier contaminación que pueda afectar negativamente la calidad del producto terminado antes de su uso? ¿Se mantienen registros?			

12.8	¿Cuenta con un procedimiento que describa las medidas que deben adoptarse cuando un camión cisterna se reincorpora al servicio de gases medicinales? por ejemplo, tras transportar gases industriales o tras una operación de mantenimiento, demostrando que hay cambios en la documentación de servicio y pruebas analíticas. ¿Los métodos están validados?			
12.9	¿Todos los equipos para su producción y análisis están calificados como aptos para su uso?			
12.10	¿Los equipos de medición y análisis críticos, tienen un programa de mantenimiento y calibración o ajuste definido en intervalos apropiados para prevenir una posible contaminación que pueda alterar la seguridad, identidad, concentración, calidad y pureza de los gases medicinales?			
12.11	¿Las válvulas antiretorno que se usen para prevenir el retorno de material extraño o contaminación dentro de los sistemas de producción y distribución, están instaladas de tal forma que un adecuado cierre evite que esto ocurra? ¿Antes de usar una válvula antirretorno la misma es validada?			
12.12	¿Antes de la puesta en servicio de las líneas de abastecimiento en instalaciones nuevas de gases medicinales, se efectúa un barrido con gas inerte, a fin de eliminar impurezas, humedad, partículas o residuos que puedan encontrarse en las tuberías, de conformidad con las disposiciones establecidas en la normativa nacional vigente y en estándares internacionales aplicables, incluyendo la NFPA 99 y demás referencias técnicas reconocidas para sistemas de canalización de gases medicinales?			
12.13	¿Para evitar la eventual contaminación por fisura de cañerías (equipos) se realizan pruebas periódicas de estanqueidad en las líneas de abastecimiento?			
12.14	¿Los equipos defectuosos son claramente etiquetados como defectuosos y, si es posible, son retirados del área de fabricación y llenado o áreas del laboratorio para evitar su uso imprevisto?			
N.° Ref.	**CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN**			
13	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
13.1	¿El alcance y la extensión de la calificación y la validación se determinan con base en los principios de gestión de riesgos?			
13.2	¿Se realiza una evaluación de riesgos que abarque, por ejemplo: las instalaciones, los equipos, el procesamiento, el llenado, el almacenamiento y la distribución de gases medicinales?			
13.3	¿Se mantienen procedimientos, protocolos y registros autorizados?			
N.° Ref.	**PRODUCCIÓN**			
14	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
14.1	¿La fabricación de gases medicinales se realiza generalmente en equipos cerrados?			
	¿Cuando se utiliza la separación de aire para fabricar gases de sustancias activas, el fabricante garantiza que el aire ambiente sea adecuado para el proceso establecido? ¿Los cambios en la calidad del aire ambiente se documentan y evalúan?			
14.2	¿Se identifican e implementan controles para excluir los riesgos de contaminación?			
14.3	¿Los datos e información de fabricación se incluyen en los registros de cada lote de cilindros o recipientes criogénicos móviles producidos?			

14.4	¿Se mantienen registros de cada lote de gas fabricado? Estos registros incluyen información relevante, según corresponda, como la siguiente:			
	¿a. Nombre del producto?			
	¿b. Número de lote?			
	¿c. Identificación de la persona o personas que realizan cada paso significativo?			
	¿d. Equipo utilizado (como colector de llenado)?			
	¿e. Cantidad de cilindros o recipientes criogénicos móviles antes del llenado, incluyendo referencias de identificación individuales y capacidad de agua?			
	¿f. Operaciones de prellenado realizadas?			
	¿g. Parámetros clave que se necesitan para garantizar un llenado correcto en condiciones estándar?			
	¿h. Resultados de los controles adecuados para garantizar que los contenedores se han llenado?			
	¿i. Especificación del producto terminado y los resultados de las pruebas de control de calidad (incluida la referencia al estado de calibración del equipo de prueba)?			
	¿j. Cantidad de cilindros o recipientes criogénicos móviles rechazados con referencias de identificación individuales y motivos del rechazo?			
	¿k. Detalles de cualquier problema o evento inusual y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones?			
	¿l. Etiqueta del lote, cuando corresponda?			
	¿m. Especificación del producto terminado y resultados de las pruebas de control de calidad (incluyendo referencia al estado de calibración del equipo de prueba) por la persona responsable, con fecha y firma?			
	¿n. Cantidad de lote?			
	¿o. Fecha de prueba y declaración de certificación?			
	¿p. Referencia de identificación del tanque (camión cisterna) en el que se certifica el lote?			
	¿q. Referencia al camión cisterna suministrador (tanque), referencia al gas de origen? (según corresponda)			
14.5	¿Cada cilindro lleno es rastreable hasta aspectos significativos de las operaciones de producción y llenado?			
14.6	¿Los cilindros y recipientes criogénicos móviles se revisan, preparan, se llenan y almacenan de forma que se eviten confusiones? ¿Los controles son adecuados e incluyen etiquetado, codificación por colores, señalización o zonas separadas para facilitar la separación de cilindros y recipientes industriales y medicinales?			
14.7	¿Existe intercambio de cilindros o recipientes criogénicos móviles utilizados para gases medicinales e industriales en o desde estas áreas? En caso de darse ¿Se cumplen con las especificaciones de los gases medicinales y las operaciones de fabricación se realizan de acuerdo con las normas de BPM?			
14.8	¿La producción mediante un proceso continuo, como la separación de aire, es monitoreada continuamente para garantizar su calidad? ¿Los resultados de este monitoreo se conserva de manera que permitan la evaluación de tendencias?			
14.9	¿El traslado y suministro de gases de sustancias activas a granel cumple los mismos requisitos que los de los gases medicinales?			

14.10	¿El llenado de gases de sustancia activa en cilindros o en recipientes criogénicos móviles cumple los mismos requisitos que los de los gases medicinales?			
14.11	¿Los requisitos que se aplican a los cilindros también se aplican a los haces de cilindros (excepto el almacenamiento y el transporte bajo techo)?			
14.12	¿Se mantienen registros de cada lote de gas transferido a camiones cisternas? Estos registros incluyen información pertinente, según corresponda, como la siguiente:			
	¿a. Nombre del producto?			
	¿b. Número de lote?			
	¿c. Referencia de identificación del tanque (camión cisterna) en el que se certifica el lote?			
	¿d. Fecha y hora de la operación de llenado?			
	¿e. Identificación de la persona o personas que realizan el llenado del tanque (camión cisterna)?			
	¿f. Identificación de la persona o personas que realizan cada paso significativo (como limpieza de línea, recepción, preparación antes del llenado, llenado)?			
	¿g. Referencia al tanque de suministro (camión cisterna) y referencia al gas de origen, según corresponda?			
	¿h. Detalles relevantes sobre la operación de llenado?			
	¿i. Equipo utilizado (como colector de llenado)?			
	¿j. Operaciones de prellenado realizadas?			
	¿k. Parámetros clave que se necesitan para garantizar un llenado correcto en condiciones estándar?			
	¿l. Una muestra de la etiqueta del lote? (según corresponda)			
	¿m. Especificación del producto terminado y resultados de las pruebas de control de calidad (incluida la referencia al estado de calibración del equipo de prueba)?			
	¿n. Detalles de cualquier problema o evento inusual y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de llenado?			
	¿o. Declaración de certificación de la persona responsable autorizada, con fecha y firma?			
14.13	¿Se aplican correctamente las especificaciones y requisitos descritos en las normas de BPM y en las farmacopeas reconocidas en el país, para evitar toda omisión, error, o confusión en el transcurso de las diversas operaciones de producción?			
14.14	El proceso de fabricación considera lo siguiente:			
	¿a. No pueden fabricarse simultáneamente gases diferentes en un mismo ambiente?			
	¿b. Todo proceso está identificado, indicando etapa, nombre de gas y el número de lote?			
	¿c. Las áreas de circulación son suficientemente amplias, bien delimitadas y se mantienen descongestionadas?			
	¿d. Las tuberías que conduzcan los diferentes tipos de fluidos están instaladas e identificadas de acuerdo con un diseño específico para el tipo de producción y cumplen con Normas INEN o normas internacionales para el manejo de gases y deben ser de fácil acceso para su limpieza?			
	¿e. Los cables de electricidad y las mangueras que forman parte de los equipos en general, están ubicadas de manera tal que no dificultan la libre circulación?			
TRANSFERENCIA Y ENTREGA DE GAS CRIOGÉNICO Y LICUADO				

14.15	¿La transferencia de gases criogénicos o licuados desde el almacenamiento primario, los controles previos a la transferencia se realiza de acuerdo con procedimientos validados diseñados para evitar cualquier contaminación? ¿Las líneas de transferencia están equipadas con válvulas antirretorno o alternativas adecuadas? ¿Las conexiones flexibles, las mangueras de acoplamiento y los conectores se purgan con el gas correspondiente antes de su uso?			
14.16	¿Las mangueras de transferencia utilizadas para llenar tanques y camiones cisternas están equipadas con conexiones específicas para cada producto? ¿El fabricante cuenta con procedimientos escritos que detallen las comprobaciones y controles del sistema para evitar confusiones o contaminación al usar adaptadores, y para identificar y poner en cuarentena rápidamente los gases comprometidos en caso de que se produzca una confusión o contaminación?			
14.17	¿Si se añade gas a tanques que contengan la misma calidad, siempre se analiza una muestra para garantizar que la calidad del gas entregado es aceptable?			
LLENADO Y ETIQUETADO DE CILINDROS Y RECIPIENTES CRIOGÉNICOS MÓVILES				
14.18	¿Antes de llenar cilindros y recipientes criogénicos móviles, se determina un lote o lotes de gas o gases, son controlados según las especificaciones y se aprueban para el llenado?			
14.19	¿En el caso de procesos continuos, se realizan controles adecuados durante el proceso para garantizar que el gas cumpla con las especificaciones?			
14.20	¿Los cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas cumplen con las especificaciones técnicas pertinentes, conforme la NTE INEN-ISO 18119, o documento que lo sustituya? ¿Están destinados a un solo gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales?			
14.21	¿Los cilindros están codificados por colores según la NTE INEN 811, o documento que lo sustituya? ¿Están equipados con válvulas de retención de presión mínima? a menos que existan otros controles para garantizar la calidad e integridad del gas medicinal			
14.22	¿Los cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas se revisan antes del primer uso en producción y reciben el mantenimiento adecuado?			
14.23	¿Las comprobaciones y operaciones de mantenimiento afectan la calidad o la seguridad del gas medicinal? ¿El agua utilizada para las pruebas de presión hidrostática de los cilindros es, como mínimo, potable?			
14.24	¿Como parte de las operaciones de control y mantenimiento, los cilindros son sometidos a una inspección visual interna antes de colocar la válvula para asegurarse de que no estén contaminados con agua u otros contaminantes?			
14.25	Se realiza una inspección visual interna:			
	¿a. Cuando los cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas son nuevos y se ponen inicialmente en servicio con gases medicinales?			
	¿b. Después de cualquier prueba de presión hidrostática o prueba equivalente en la que se retire la válvula?			
	¿c. Cada vez que se reemplaza la válvula?			
	¿Después de la instalación, la válvula se mantiene cerrada para evitar que cualquier contaminante ingrese al cilindro?			

14.26	En caso de subcontratación de las operaciones de mantenimiento y reparación de cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas ¿estas tareas solo son realizadas por subcontratistas autorizados? ¿Se establecen contratos, incluidos acuerdos técnicos? ¿Los subcontratistas son auditados para garantizar que se mantengan los estándares adecuados?			
14.27	¿Tiene implementado un sistema para garantizar la trazabilidad de los cilindros y recipientes criogénicos móviles? (según corresponda)			
14.28	¿Las comprobaciones previas al llenado se realizan de acuerdo con un procedimiento autorizado? Se observan las siguientes comprobaciones:			
	¿a. En el caso de cilindros equipados con válvula de retención de presión mínima, para una presión residual positiva en cada cilindro?			
	¿b. En el caso de cilindros que no estén equipados con válvula de retención de presión mínima, se asegura de que no estén contaminados con agua u otros contaminantes?			
	¿c. Se asegura de que se hayan eliminado todas las etiquetas de lotes anteriores?			
	¿d. La eliminación y sustitución de etiquetas de productos dañadas?			
	¿e. Una inspección visual externa de cada cilindro, recipiente criogénico móvil y válvula para detectar abolladuras, quemaduras por arco, residuos y otros daños, o contaminación con aceite o grasa; se realiza limpieza si es necesario?			
	¿f. En cada conexión de salida de cilindro o recipiente criogénico móvil para determinar que sea el tipo adecuado para el gas particular involucrado?			
	¿g. Para la fecha de la próxima prueba que se realizará a la válvula (en el caso de válvulas que necesiten ser probadas periódicamente)?			
	¿h. En cilindros o recipientes criogénicos móviles, para garantizar que se han realizado todas las pruebas requeridas (como la prueba de presión hidrostática o equivalente para cilindros) y que aún son válidas?			
	¿i. Se asegura de que cada cilindro esté etiquetado según lo requerido?			
14.29	¿Se define un lote para las operaciones de llenado?			
14.30	¿Los cilindros y recipientes criogénicos móviles que se hayan devuelto para su recarga se preparan con cuidado para minimizar el riesgo de contaminación? ¿Estos procedimientos, incluyen operaciones de evacuación o purga, los mismos son validados?			
14.31	¿Se realizan controles apropiados para garantizar que cada cilindro o recipiente criogénico móvil se haya llenado correctamente?			
14.32	¿Cada cilindro lleno se prueba para detectar fugas utilizando un método adecuado antes de instalar el sello o dispositivo de seguridad? ¿El método de prueba introduce algún contaminante en la salida de la válvula? ¿El método de prueba se realiza después de tomar cualquier muestra de calidad?			
14.33	¿Tras el llenado, las válvulas de los cilindros están equipadas con elementos que protejan las salidas de la contaminación? ¿Los cilindros y recipientes criogénicos llevan precintos de inviolabilidad?			

14.34	¿Cada cilindro o recipiente criogénico móvil está etiquetado? ¿La etiqueta y el prospecto contiene la información contemplada en la normativa vigente?			
14.35	En el caso de gases medicinales producidos mediante la mezcla de dos o más gases diferentes (en línea antes del llenado o directamente en los cilindros) ¿El proceso de mezcla se valida para garantizar que los gases se mezclen adecuadamente en cada cilindro y que la mezcla sea homogénea?			
14.36	¿Los cilindros de oxígeno medicinal se llenan de acuerdo con un procedimiento escrito? El procedimiento escrito incluye las siguientes operaciones:			
	¿a. Evacuación del gas remanente contenido en el cilindro por medio de una bomba de succión, capaz de llegar a un nivel de 25 pulgadas de mercurio al nivel del mar (150 milibares de presión absoluta) o por procedimiento de purga y venteo, antes de proceder al llenado del cilindro?			
	¿b. Verificar el calor de compresión en cada cilindro durante el llenado?			
	¿c. Prueba de fugas en cilindros?			
	¿d. Es necesario comprobar la presión final de llenado y llevar un registro de este proceso?			
14.37	¿Los datos incluidos en los registros de llenado aseguran que cada producto pueda ser trazado hacia aspectos significantes de las operaciones de llenado? Los siguientes datos son anotados:			
	¿a. Nombre comercial?			
	¿b. La fecha y la hora de las operaciones de llenado?			
	¿c. Una referencia de la estación de llenado usada?			
	¿d. Una referencia de los equipos usados?			
	¿e. Nombre del gas?			
	¿f. Desarrollo de las operaciones de prellenado?			
	¿g. El número de serie de los cilindros que van a ser llenados y la cantidad de cilindros a ser llenados?			
	¿h. Las iniciales de los operadores para cada paso significativo; los resultados de las pruebas de control de calidad?			
	¿i. La fecha de la última calibración, la especificación del gas de referencia y los resultados de la calibración? (para equipos de análisis)			
	¿j. Una muestra de la etiqueta que tenga impreso el número de lote?			
	¿k. Detalles de eventos inusuales, y firma de autorización para cualquier desviación a partir de las instrucciones de llenado?			
	¿l. Indicaciones de conformidad, con la fecha y firma del supervisor responsable de la operación de llenado?			
14.38	Cada recipiente está rotulado, con una etiqueta de identificación del producto, que contenga la siguiente información:			
	¿a. Nombre comercial o genérico?			
	¿b. Nombre del gas y fórmula química?			
	¿c. Fórmula farmacéutica?			
	¿d. Para el oxígeno medicinal producido por licuefacción del aire se indica en la etiqueta dicho proceso?			
	¿e. Indicaciones, precauciones y advertencias de uso?			
	¿f. Condiciones de almacenamiento?			
	¿g. Pictogramas de seguridad?			
	¿h. Número internacional de las Naciones Unidas para identificación del producto?			
	¿i. Nombre de la empresa productora?			

	¿j. País de origen?			
14.39	Si el número de lote, la fecha de llenado y/o la fecha de expiración figura en una etiqueta adicional ¿La etiqueta adicional está adherida al recipiente, en forma firme, segura y en lugar visible?			
14.40	¿Se retiran etiquetas que correspondan a números de lotes anteriores? ¿Tienen etiquetas sobrepuestas?			
14.41	¿Las conexiones de salida de las válvulas de los envases están dotadas de un sello de seguridad que garantice la inviolabilidad del contenido?			
UNIDADES DE SEPARACIÓN DE GASES DEL AIRE				
14.42	¿Toda unidad de Separación de Gases del Aire (sus siglas en inglés, ASU) garantiza el cumplimiento de BPM? Estos requerimientos incluyen al menos los siguientes aspectos:			
	¿a. Contar con una Unidad de Control de Calidad y procedimientos analíticos escritos?			
	¿b. Programa anual de entrenamiento?			
	¿c. Control de procesos?			
	¿d. Procesos de validación?			
	¿e. Numeración de lotes? (en donde aplique)			
	¿f. Procedimientos operacionales escritos?			
	¿g. Calibración de equipos que lo requieran?			
	¿h. Análisis del producto final acorde al estándar descrito en las farmacopeas oficiales reconocidas en el país?			
	¿i. Análisis del producto residual antes del llenado de los semitrailers, acorde al estándar descrito en las farmacopeas oficiales reconocidas en el país?			
	¿j. Análisis y liberación del producto final contenido en el semitrailer, basado en el estándar seleccionado?			
	¿k. Validación de los métodos de análisis utilizados, que no hayan sido tomados de textos de referencia, oficialmente reconocidos?			
	¿l. Registros de lotes de producción (Historia de lote)?			
	¿m. Sistema de Documentación?			
	¿n. Certificado de análisis para cada entrega de producto medicinal distribuido en semitrailer?			
	¿o. Cada lote de producto líquido es liberado por una persona calificada, responsable por la Unidad de Control de Calidad? (esta actividad no se puede delegar a terceros)			
DE LAS INSTALACIONES DE TANQUES CRIOGÉNICOS DE ALMACENAMIENTO Y MANIFOLD EN CLIENTES				
14.43	El sistema de instalación criogénica en clientes consta al menos de lo siguiente:			
	¿a. Un tanque para el almacenamiento del gas medicinal en forma líquida?			
	¿b. Un gasificador para convertir el producto líquido en gaseoso?			
	¿c. Accesorios tales como válvulas, reguladores de presión, economizadores entre otros?			
	¿d. Toma eléctrica?			
	¿e. Toma de agua?			
14.44	¿El sistema de instalación criogénica se mantiene en un área con acceso restringido y debidamente identificado?			
	Las buenas prácticas de manufactura se aplican desde el montaje del tanque de almacenamiento hasta el punto donde se conecta al sistema centralizado, debiendo controlarse al menos lo siguiente:			
	¿a. Programa Anual de Entrenamiento al personal de servicio técnico?			
	¿b. Validación de los equipos e instalación realizada?			

14.45	¿c. Que la instalación cumpla con lo establecido en las normas internacionales de la National Fiere Protection Association (NFPA)?			
	¿d. Realizar y registrar una auditoría de verificación para garantizar que la instalación fue realizada conforme a lo establecido en las normativas vigentes?			
	¿e. Procedimientos operacionales escritos?			
	¿f. Calibración de equipos y analizadores de prueba? (en donde aplique)			
	¿g. Análisis del producto final con la respectiva emisión por parte del productor del certificado correspondiente, el cual debe garantizar el cumplimiento de las especificaciones establecidas para uso medicinal? ¿Este certificado cuenta con la revisión y aprobación de la persona autorizada por parte del cliente, antes de su introducción al sistema centralizado de gases? ¿Cada entrega líquida, está compañada del certificado anteriormente mencionado?			
	¿h. Número de lote?			
	¿i. Sistemas de monitoreo que garanticen la disponibilidad permanente del producto?			
14.46	Si el proveedor contrata a un tercero para la instalación de un tanque criogénico de almacenamiento de un gas medicinal en un cliente ¿El proveedor verifica si el sistema ha sido instalado de acuerdo con las buenas prácticas de manufactura vigentes y normas internacionales de la NFPA aplicadas a esta actividad? ¿Esta verificación se realiza antes de introducir el gas medicinal al sistema centralizado de gases?			
PRODUCCIÓN DE OXÍGENO 93 POR TAMIZADO MOLECULAR				
14.47	¿El sistema de suministro de oxígeno 93 tiene características especiales en cuanto a seguridad y reservas?			
14.48	¿El sistema de producción del oxígeno 93, incluyendo los sistemas de reserva necesarios, cumplen los requerimientos de buenas prácticas de manufactura mínimos para la operación, estándares de calidad, disponibilidad, pureza y control de impurezas, descritos en este anexo y en la NTE INEN-ISO 10083, o documento que lo sustituya?			
14.49	¿El sistema concentrador de oxígeno produce oxígeno 93, desde el aire ambiente por extracción del nitrógeno, mediante adsorción por oscilación de presión (PSA) o adsorción por oscilación de vacío (VSA)? (informativo)			
14.50	¿El sistema concentrador de oxígeno cumple con los lineamientos de buenas prácticas de manufactura establecidos en la normativa vigente y con los requerimientos de instalación descritos en la NTE INEN-ISO 10083, o documento que lo sustituya?			
14.51	¿El sistema PSA o VSA está diseñado para una operación automática? ¿Cada fuente de suministro contiene los componentes descritos en la NTE INEN-ISO 10083, o documento que lo sustituya?			
14.52	¿Los componentes de los sistemas concentradores de oxígeno, incluyendo cualquier componente que esté en contacto con el oxígeno 93, son compatibles con oxígeno 99% V/V bajo todas las condiciones de operaciones y están libres de aceite, grasa y partículas sólidas?			
14.53	¿Cada compresor tiene una conexión que le permita suministrar a otro dispositivo de tamiz molecular en el evento de una falla de su propio tamiz molecular?			

14.54	¿Posterior al dispositivo de tamiz molecular está instalado un filtro tipo coalescente de 0,3 micrones de 99% de eficiencia para asegurar que el producto gaseoso cumple con los requerimientos de partículas establecidos en esta sección?			
14.55	¿El suministro de reserva tiene una capacidad nominal igual o mayor a la capacidad nominal del sistema concentrador de oxígeno y es capaz de suministrar la capacidad nominal por un mínimo de 24 horas?			
14.56	¿En caso de que falle el sistema de suministro primario y secundario del concentrador de oxígeno, entra en operación el sistema de suministro de reserva automáticamente? ¿Este sistema está compuesto por recipientes de presión, como cilindros, termos o tanque criogénico?			
14.57	¿Se instala una válvula antiretorno en la línea de suministro del sistema concentrador de oxígeno? ¿El suministro de reserva descarga gas a la red de distribución, luego de esta válvula antiretorno?			
14.58	¿El sistema concentrador de oxígeno tiene un sistema doble de regulación de presión, que provea una presión estable y nominal de 50 psig al hospital y con válvulas de alivio de presión diseñadas para abrirse a 75 psig, conforme a la Norma NFPA99?			
14.59	¿El sistema de control y monitoreo incluye un analizador de oxígeno para monitorear y registrar en forma continua la concentración del producto gaseoso, conforme lo establecido en la NTE INEN-ISO 10083, o documento que lo sustituya? ¿Este dispositivo incluye compensación por temperatura y por variaciones de presión barométrica para asegurar una precisión de ±1% del valor medido en todas las condiciones de operación?			
14.60	¿Se cuenta con un sistema de análisis para el monitoreo y control de las impurezas establecidas para este tipo de producción?			
14.61	El sistema de control y monitoreo efectúa cambio automático como se anota a continuación:			
	¿a. De suministro primario a secundario en el evento de falla (por presión o concentración) del suministro primario?			
	¿b. De suministro secundario a suministro de reserva en el evento de falla (por presión o concentración) del suministro secundario?			
14.62	¿Por seguridad, existe un segundo analizador de oxígeno independiente para monitorear y registrar continuamente la concentración final del producto gaseoso, éste tiene las mismas características del primero?			
14.63	¿Si el analizador de oxígeno independiente, detecta que el oxígeno 93 proveniente del concentrador de oxígeno tiene una pureza inferior, se corta automáticamente su suministro, permitiendo que sea el sistema de reserva el que abastezca de producto al hospital?			
14.64	¿El sistema de control monitorea la concentración del oxígeno en el llenado del sistema de reserva y aisla automáticamente si la concentración de este sistema está por fuera de los límites especificados en la normativa vigente?			
14.65	Se suministran alarmas visuales y sonoras de operación y de emergencia para indicar:			
	¿a. Un cambio del suministro primario al secundario?			
	¿b. Sistema de reserva en operación?			
	¿c. Sistema secundario de reserva en operación?			
	¿d. Fallas en los equipos de monitoreo y control incluidos en el sistema?			

	¿e. Una presión en el sistema de reserva por debajo del 50% de su valor normal?			
	¿f. Una disminución de la concentración de oxígeno por debajo de sus especificaciones?			
	¿g. Una baja presión del sistema de distribución de oxígeno (45 psig) en la red de distribución?			
14.66	¿Si el sistema concentrador de oxígeno tiene un equipo para el llenado del sistema de reserva, éste cumple con las normas nacionales e internacionales vigentes en esta materia la Norma NTE INEN-ISO 18119, NTE INEN-ISO 10083, o documentos que los sustituyan, así como con los requerimientos especificados en este anexo para el llenado y empaque de gas medicinal?			
14.67	¿Se proveen medios para detener el llenado del suministro de reserva, cuando se alcanza la presión de llenado especificada?			
14.68	¿El sistema de llenado del sistema de reserva tiene una válvula de alivio de sobre presión?			
14.69	¿Se llenan cilindros o envases de presión de oxígeno 99% con un sistema concentrador de oxígeno?			
14.70	El fabricante provee la siguiente información:			
	¿a. La capacidad nominal de la planta expresada en litros por minuto, corregida a condiciones estándares (0 grados ºC, 101,3 kPa)?			
	¿b. Instrucciones para instalación, uso y mantenimiento?			
	¿c. El rango de presión, temperatura y humedad del aire de entrada, y las condiciones de temperatura ambiente para la cual la planta está diseñada?			
14.71	¿El fabricante certifica que el sistema concentrador de oxígeno ha operado por un período continuo de 72 horas, con chequeos efectuados sobre el sistema completo?			
14.72	El oxígeno 93 producido en el sistema concentrador de oxígeno cumple con las siguientes especificaciones:			
	¿a. Concentración de oxígeno nominal: (93 ± 3) % V/V, siendo el balance predominantemente argón y nitrógeno?			
	¿b. Máxima concentración de monóxido de carbono: 5 ppm (v/v)?			
	¿c. Máxima concentración de dióxido de carbono: 300 ppm (v/v)?			
	¿d. Máxima concentración de gases nitrosos NO/NO2: 2ppm (v/v) en total?			
	¿e. Máximo contenido de aceite, medido a temperatura y presión ambiente y corregido a 0°C: 0,1 mg/m3?			
	¿f. Máximo contenido de vapor de agua: 67 ppm (v/v)?			
	¿g. Máxima concentración de dióxido de azufre: 1 ppm (v/v)?			
	¿El método de producción está validado para demostrar que las partículas viables y no viables se eliminan o minimizan y se controlan adecuadamente en el producto, conforme lo establecido en farmacopeas oficiales reconocidas en el país o en estándares internacionales?			
MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE				
14.73	¿Están establecidos adecuados procedimientos de limpieza y son seguidos para prevenir que alguna contaminación o impureza ingrese al envase?			
14.74	¿Los envases para gases medicinales tienen apropiadas características técnicas que se indiquen en normas reconocidas? En cilindros para gases de alta presión regirá la NTE INEN-ISO 18119, o documento que lo sustituya			

14.75	¿El código de colores empleado para los envases de gases medicinales está conforme a lo contemplado en la NTE INEN 811, o documento que lo sustituya?			
14.76	¿Se realiza una inspección externa de cada cilindro, observando abolladuras, quemaduras de arco, golpes, aceite, grasa, y otros signos de daño externo, incluido fuego o daño térmico que puedan causar que un cilindro no esté aceptable o sea inseguro para su uso? ¿Esta inspección se hace en la etapa de clasificación de cilindros vacíos y queda registrada como señal de aprobación o rechazo de los cilindros inspeccionados?			
14.77	¿Los cilindros o envases que no cumplan con alguno de los requisitos establecidos para su llenado son enviados a mantenimiento?			
14.78	¿El gas residual contenido en los cilindros que retornan previo al llenado, es eliminado por los métodos de purga y venteo o vacío?			
14.79	¿Para oxígeno y aire medicinal, se realiza una prueba de olor para detectar la presencia de algún olor extraño? En caso de detectarse un olor no característico ¿Se envía el cilindro a mantenimiento?			
14.80	¿La prueba de sonido es desarollada en cilindros vacíos no presurizados? En el caso de que la prueba de sonido falle ¿Estos cilindros van a mantenimiento? ¿Este procedimiento es realizado sobre cilindros de aluminio u otros cilindros en los que sus materiales de construcción no lo permitan?			
14.81	¿En todos los cilindros de gases medicinales, se realiza una inspección para determinar que la prueba de presión hidrostática esté vigente? De requerir realizar dicha prueba ¿Se sigue el procedimiento establecido en la Norma NTE INEN-ISO 18119, o documento que lo sustituya?			
14.82	¿La válvula colocada en los envases es examinada para garantizar la ausencia de partículas, aceite o grasa, se debe observar que el cilindro posea la correcta válvula de acuerdo con la Norma NTE INEN-ISO 18119, o documento que lo sustituya?			
14.83	Las inspecciones mínimas que se realizan en las válvulas son:			
	¿a. Verificación de hilos de rosca dañados en la válvula o en la parte superior del vástago?			
	¿b. Verificar que la manija (galleta) y el vástago de la válvula no estén doblados o presenten otros signos de daño?			
	¿c. Observar signos visibles de desgaste y corrosión en la válvula y daños visibles producidos por excesivo calor o daño producido por fuego?			
	¿d. Verificar que la válvula sea la correcta según el gas medicinal a ser llenado?			
14.84	¿Antes de ser llenados los termos usados para gases medicinales, se realizan las pruebas e inspecciones? Cumplen con las inspecciones y especificaciones siguientes:			
	¿a. Inspección externa del recipiente para detectar daños externos?			
	¿b. Inspección de todas las conexiones de entrada y salida?			
	¿c. Las conexiones correctas para cada tipo de gas, están soldadas de forma permanente de tal modo que se eviten cambios no autorizados de los conectores?			
	¿d. Usan acoples de adaptación en las conexiones? (lo cual no es permitido)			
	¿e. Inspección básica al sistema de medición de referencia del contenido?			

	¿f. Inspección del rotulado de los envases: etiquetas de identificación del gas, marcas permanentes con el nombre del gas contenido? ¿Todos los envases tienen el nombre del gas cerca de las conexiones de ingreso y salida?			
	¿g. Las etiquetas son de material lavable, seguro y fácilmente legible?			
	¿h. Todas las etiquetas dañadas son removidas?			
	¿i. Los envases criogénicos para gases medicinales tienen instaladas válvulas o dispositivos de no retorno, en la línea de salida del gas antes de la conexión exterior, para de esta forma asegurar que el gas no es contaminado por los procesos del cliente?			
N.° Ref.	**CONTROL DE CALIDAD**			
15	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
15.1	¿Cada lote de gas medicinal (cilindros, recipientes criogénicos móviles, tanques) se prueba de acuerdo con lo autorizado en el registro sanitario, la especificación autorizada o la farmacopea oficial empleada de referencia y se mantiene un registro de análisis? Por ejemplo: un certificado de análisis			
	MUESTREO			
15.2	¿Existe un procedimiento de muestreo autorizado con un plan de muestreo para la prueba de gases medicinales?			
15.3	En el caso de un solo gas medicinal:			
	¿a. Cuando se llena a través de un colector multicilíndrico, el gas de al menos un cilindro de cada ciclo de llenado del colector se prueba en cuanto a identidad, concentración y pureza cada vez que se cambian los cilindros en el colector?			
	¿b. Cuando se llenan los cilindros uno a uno, el gas de al menos un cilindro de cada ciclo de llenado ininterrumpido se analiza para comprobar su identidad, concentración y pureza?			
15.4	En el caso de un gas medicinal producido mediante la mezcla de dos o más gases en un cilindro del mismo colector ¿Se prueba el gas de cada cilindro para determinar la identidad, concentración y pureza de cada componente?			
15.5	En el caso de los excipientes, si los hubiera ¿Se realizan pruebas de identidad en un cilindro por cada ciclo de llenado del colector (o por ciclo de llenado ininterrumpido en el caso de cilindros que se llenen uno a la vez)? Se podrán realizar pruebas en menos cilindros en el caso de un sistema de llenado automatizado validado			
15.6	¿Los gases premezclados siguen los mismos principios que los gases individuales cuando se realiza una prueba continua en línea de la mezcla a llenar? ¿Los gases premezclados siguen el mismo principio que los gases medicinales producidos mediante la mezcla de gases en los cilindros cuando no se realiza una prueba continua en línea de la mezcla a llenar?			
15.7	¿Se realiza la prueba del contenido de agua cuando sea necesario? (teniendo en cuenta los requisitos de farmacopeas oficiales)			
15.8	¿Otros procedimientos de muestreo y prueba empleados proporcionan al menos un nivel equivalente de garantía de calidad?			
15.9	¿Las pruebas finales de los recipientes criogénicos móviles incluyen una prueba de análisis e identidad en cada recipiente? ¿Las pruebas por lotes solo se realizan si se ha demostrado que se han mantenido las características críticas del gas restante en cada recipiente antes del rellenado?			

15.10	¿Los recipientes criogénicos retenidos por los clientes (tanques de hospitales o recipientes criogénicos domésticos) que se rellenan en el lugar desde camiones cisternas dedicados son muestreados después del llenado? (a menos que se acompañe a la entrega un certificado de análisis del contenido del camión cisterna)			
15.11	Los registros del análisis manual incluyen al menos lo siguiente:			
	¿a. Nombre del gas medicinal?			
	¿b. Número de lote?			
	¿c. Referencias a las especificaciones y procedimientos de prueba pertinentes, tal como se aprobaron en el registro sanitario?			
	¿d. Resultados de pruebas y referencia a cualquier especificación (límites)?			
	¿e. Fechas y números de referencia de las pruebas?			
	¿f. Iniciales de las personas que realizaron la prueba?			
	¿g. Fecha e iniciales de las personas que verificaron las pruebas y los cálculos? (cuando aplique)			
	¿h. Una declaración clara de la liberación o rechazo (o la decisión tomada) y la fecha y firma de la persona responsable designada?			
15.12	Los registros del análisis automático incluyen al menos lo siguiente:			
	¿a. Nombre del gas medicinal, fecha y hora, e identidad de la persona que inicia la prueba?			
	¿b. Número de lote?			
	¿c. Resultados de las pruebas, referencia a los límites de especificación y una declaración de aprobación o rechazo?			
	¿d. Una declaración clara del cambio de estado del producto que se está probando?			
15.13	En el caso de los camiones cisternas de oxígeno líquido medicinal a granel utilizados para el llenado de recipientes criogénicos en las instalaciones del cliente ¿La certificación y liberación de lotes por parte de la persona responsable se realiza de forma retroactiva dentro de un plazo definido, siempre que el fabricante de gas medicinal demuestre que el producto que se suministra es adecuado para el uso del paciente, entregando el certificado de análisis respectivo que corresponda a la fecha de llenado del camión cisterna?			
15.14	¿Cuentan con muestras de referencia y de retención? (informativo)			
15.15	¿La persona autorizada responsable por la liberación de los lotes, tiene un adecuado conocimiento y experiencia en la producción y control de los gases medicinales?			
15.16	¿Todos y cada uno de los camiones cisternas utilizados en el transporte de gases medicinales licuados, son analizados, en cuanto a su identidad y pureza antes y después de ser llenados? Los semitrailers contienen producto residual que forma una mezcla con el producto nuevo, de tal modo que se crea un nuevo lote que necesita ser analizado. ¿De este análisis se emite el correspondiente certificado?			
15.17	¿El producto en los tanques estacionarios de clientes, llenado directamente desde el semitrailer, siempre es analizado? (a menos que ese lote venga acompañado del correspondiente certificado de análisis emitido por el productor)			
15.18	¿Los gases que se utilizan como patrones en la calibración y/o ajuste de equipos de análisis, se mantienen identificados en forma adecuada, tienen su respectivo certificado de análisis, de acuerdo con las especificaciones indicadas en cada caso?			

15.19	¿Los productos rechazados son venteados o destruidos conforme a procedimientos escritos?			
15.20	¿Todos los envases de gases medicinales devueltos al fabricante sin que hayan sido usados y que no posean los sellos de seguridad (termoencogibles), son identificados como producto rechazado y se ventea su contenido, de forma tal que se garantice que ningún producto devuelto sea entregado a un nuevo cliente?			
15.21	¿Toda compra de insumos responde a especificaciones técnicas definidas? ¿Los proveedores están calificados?			
15.22	¿A su ingreso a la planta, todo insumo es examinado desde el punto de vista de su conformidad, tanto en su integridad como en su identificación?			
PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO				
15.23	¿La producción y análisis por contrato están correctamente definidos, acordados y controlados con la intención de evadir malos entendidos que puedan resultar en un producto, trabajo o análisis con una calidad insatisfactoria?			
15.24	¿Todas las decisiones para el contrato de manufactura y análisis, incluyendo cualquier cambio propuesto en aspectos técnicos o de cualquier tipo, están de acuerdo con el registro sanitario del producto en cuestión?			
15.25	¿El contrato permite al contratante, auditar las instalaciones de la parte contratada?			
15.26	¿En el caso de contratos para análisis, la aprobación final para la liberación es dada por la persona autorizada?			
EL CONTRATANTE				
15.27	¿El contratante evalúa si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas, para la aprobación de las actividades contratadas, y para asegurar mediante el contrato que son seguidos los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio?			
15.28	¿El contratante provee al contratado con toda la información necesaria para realizar las actividades contratadas correctamente y de acuerdo con el registro sanitario y cualquier otro requerimiento legal? ¿El contratante se asegura, que la parte contratada este plenamente consciente de cualquier problema asociado con el producto, trabajo o pruebas que puedan causar peligros a las instalaciones, equipo, personal, otros materiales o productos?			
15.29	¿El contratante se asegura que todos los productos procesados y materiales entregados por la parte contratada cumplen con las especificaciones o que el producto ha sido liberado por la persona autorizada?			
EL CONTRATISTA				
15.30	¿El contratista tiene adecuadas instalaciones, equipos, conocimiento, experiencia y el personal competente para realizar satisfactoriamente el trabajo ordenado por el contratante? ¿El contrato de fabricación es realizado solamente por el fabricante que posee la autorización de fabricación?			
15.31	¿El contratista subcontrata a una tercera parte para confiarle cualquier parte del trabajo contratado sin previa evaluación y autorización de los arreglos por el contratante? ¿Los compromisos hechos entre el contratista y la tercera parte subcontratada aseguran que la información de fabricación y los análisis hechos estén disponibles de la misma manera que estén en el contrato original entre el contratante y el contratista?			

15.32	¿El contratista se abstiene de cualquier actividad que pueda afectar adversamente la calidad del producto manufacturado y/o analizado para la parte contratante?			
EL CONTRATO				
15.33	¿Existe un contrato escrito entre el contratante y el contratista, que establezca claramente las responsabilidades de cada parte?			
15.34	¿El contrato establece claramente la manera en la que la persona autorizada, aprueba la liberación de cada lote de producto para su venta o emite el certificado de análisis, ejerciendo su total responsabilidad y asegura que cada uno de los lotes ha sido manufacturado y revisado de acuerdo a los requerimientos del registro sanitario?			
15.35	¿Los aspectos técnicos del contrato se realizan y revisan por personal técnico con amplio conocimiento en tecnología farmacéutica, análisis y BPM?			
15.36	¿Todos los productos y análisis están de acuerdo con el registro sanitario y son aceptados por ambas partes?			
15.37	¿El contrato describe claramente quién es responsable por la compra, análisis y liberación de materiales para el inicio de producción y control de calidad, incluyendo controles dentro del proceso, y el responsable por el muestreo y análisis? En el caso de un contrato de análisis ¿El contrato establece si el contratista debe o no, tomar muestras dentro las instalaciones del fabricante?			
15.38	¿Los registros relacionados con la manufactura, análisis, distribución y muestras de referencia están disponibles al contratante? ¿Cualquier documento relevante a la comprobación de la calidad del producto en el evento de un reclamo o de la sospecha de algún defecto, está disponible y está especificado en el procedimiento de desviaciones/retiro de producto del mercado, del contratante?			
15.39	¿El contrato describe el manejo de las materias primas, productos intermedios, producto a granel y producto terminado, si es rechazado? ¿Este describe los procedimientos a seguir si el certificado de análisis evidencia que el producto debe ser rechazado?			
N.° Ref.	**CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO Y MEJORA CONTINUA**			
16	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
16.1	¿Los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales consideran la adopción de un enfoque de ciclo de vida en su producto y de mejora continua en sus procesos? ¿Estos principios son aplicados en las áreas relevantes de las instalaciones, equipos, instrumentos, servicios, productos y procesos?			
16.2	¿Se identifica un medio para la mejora continua que permita optimizar la producción y el control, satisfaciendo al mismo tiempo las demandas actuales de suministro y los requisitos de calidad de los gases medicinales?			
N.° Ref.	**ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE**			
17	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
ALMACENAMIENTO				
17.1	¿Se toman precauciones para evitar que personas no autorizadas ingresen a las áreas de almacenamiento?			

17.2	¿Las áreas de almacenamiento están cubiertas y tienen la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de los diferentes gases medicinales? En casos excepcionales donde esto no sea posible, como en el caso de haces de cilindros o cilindros de gran tamaño ¿La salida de gas se protege de la contaminación ambiental?			
17.3	¿Las áreas de almacenamiento están diseñadas y son construidas de acuerdo a la naturaleza y especificación técnica del gas medicinal? ¿Se mantienen limpias y secas, y cuentan con suficiente espacio y ventilación?			
17.4	¿Cuando se requieren condiciones especiales de almacenamiento, éstas se proporcionan, controlan, supervisan y registran?			
17.5	¿Los cilindros vacíos se almacenan por separado?			
17.6	¿Existe un programa de limpieza escrito que indique la frecuencia de limpieza y los métodos que se utilizarán para limpiar las áreas de almacenamiento?			
17.7	¿Existe un programa escrito para el control de plagas?			
17.8	¿Los cilindros rotos o dañados que ya no puedan utilizarse son retirados del stock utilizable y se almacenan por separado?			
17.9	¿Se realiza una conciliación periódica de existencias a intervalos definidos, comparando las existencias reales con las registradas? ¿Se identifican e investigan las discrepancias, y se toman las acciones correctivas pertinentes?			
17.10	¿Una vez ubicados los productos en las diferentes áreas de almacenamiento, para su distribución se aplica el sistema FEFO (first expiry first out) o PEPS (primero que expira primero que sale), o el FIFO (first in first out) o PIPS (primero que ingresa primero que sale), según aplique?			
17.11	¿Se lleva un registro manual o computarizado en el cual se consigne el nombre del producto, número de lote, fecha de expiración y cantidad del producto? ¿Esta información se verifica periódicamente?			
17.12	¿Se realizan inventarios periódicos de las existencias de los productos, con el fin de llevar a cabo el control de los mismos? Lo que será útil para:			
	¿a. Verificar el registro de existencias?			
	¿b. Identificar la existencia de excedentes?			
	¿c. Verificar la existencia de pérdidas o mermas?			
	¿d. Controlar la fecha de caducidad de los productos (cuando aplique para dispositivos médicos)?			
	¿e. Verificar condiciones de almacenamiento?			
	¿f. Planificar futuras adquisiciones?			
	¿La no conciliación de los datos en el control de existencias de los productos, es investigada de acuerdo a los procedimientos elaborados para el efecto por el establecimiento, y aplica las acciones preventivas o correctivas pertinentes?			
17.13	¿Se fuma, come o bebe en las bodegas de almacenamiento? ¿Se colocan letreros y pictogramas con esta prohibición en lugares visibles? ¿Existen letreros en los baños, que indiquen al personal que debe lavarse las manos antes de regresar a sus actividades?			
17.14	¿Las actividades de mantenimiento de equipos, instrumentos, sistemas de aire, instalaciones u otros en las bodegas de almacenamiento, serán programadas, documentadas y ejecutadas mediante la aplicación de procedimientos, registros y controles, para evitar riesgos de contaminación de los productos?			

17.15	¿Durante el almacenamiento, los cilindros están protegidos del deterioro externo?			
17.16	¿Los cilindros están expuestos a una temperatura ambiente superior a 52 grados ºC?			
17.17	¿Los pisos, paredes y techos, son de material resistente, de fácil limpieza y mantenidos en buenas condiciones?			
17.18	Existen áreas de almacenamiento para:			
	¿a. Materias primas?			
	¿b. Insumos y materiales de empaque?			
	¿c. Clasificación de envases vacíos?			
	¿d. Envases vacíos aptos para el llenado?			
	¿e. Envases llenos en cuarentena?			
	¿f. Productos terminados aprobados?			
17.19	¿Los insumos y materiales de empaque permanecen en cuarentena, debidamente identificados, hasta ser aprobados para su uso por control de calidad? ¿Si el análisis no resulta conforme, estos productos son dispuestos de acuerdo con procedimientos escritos?			
17.20	¿Todo insumo, material de empaque y producto terminado es despachado según Sistema FIFO?			
DISTRIBUCIÓN				
17.21	¿Los cilindros de gas llenos y los recipientes criogénicos domésticos se manipulan de tal manera que se garantice que se entregan a los clientes en un estado limpio y seguro?			
17.22	¿Los gases medicinales se transportan de acuerdo con las condiciones indicadas en las etiquetas?			
17.23	¿La identidad del producto, lote y envase se mantienen en todo momento? ¿Todas las etiquetas permanecen legibles?			
17.24	¿Los registros de distribución son lo suficientemente detallados para permitir su retiro cuando sea necesario?			
17.25	¿Los vehículos destinados al transporte de gases medicinales están debidamente equipados y ventilados, asegurando un espacio suficiente para la correcta disposición y manipulación de dichos gases?			
17.26	¿Los vehículos se mantienen limpios y en buenas condiciones?			
17.27	¿Se utilizan vehículos o equipos defectuosos? ¿Los vehículos o equipos defectuosos se etiquetan como tales o se retiran del servicio?			
17.28	¿Existen procedimientos para la operación y el mantenimiento de todos los vehículos y equipos?			
17.29	¿Existen procedimientos, programas y registros escritos para la limpieza de camiones cisternas y vehículos? ¿Los agentes utilizados afectan negativamente la calidad del producto o son fuente de contaminación?			
17.30	¿Existen procedimientos documentados y detallados para el despacho de gases medicinales? ¿Los registros de despacho incluyen información relevante para la trazabilidad? ¿Dichos registros facilitan el retiro de un lote de gas medicinal cuando sea necesario?			
17.31	¿Los camiones cisternas y los cilindros están asegurados para evitar el acceso no autorizado?			
17.32	Los procedimientos de transporte garantizan que:			
	¿La identidad del gas medicinal no se pierde?			
	¿No existe riesgo de contaminación del gas medicinal?			
	¿Se toman precauciones contra daños y robos?			
	¿Se mantienen las condiciones ambientales, si es necesario?			

17.33	¿Las señales y advertencias apropiadas, cuando sea necesario, son visibles en los camiones cisternas y los vehículos?			
17.34	¿El despacho de los productos, se realiza de forma tal que se evite confusión? Se efectúan las siguientes verificaciones:			
	¿Recepción del pedido?			
	¿Que la etiqueta que contiene el producto no sea fácilmente desprendible?			
	¿Identificación de los lotes para cada destinatario?			
17.35	¿La distribución se efectúa estableciendo un sistema que asegure la adecuada rotación de los productos, respetando el sistema FEFO (PEPS) o FIFO (PIPS), según corresponda?			
17.36	¿La revisión de los documentos electrónicos o físicos de cada lote distribuido, permite realizar la trazabilidad de los datos referentes al importador, al proveedor y al producto? ¿Dichos documentos contienen lo siguiente: nombre, concentración (cuando aplique), forma farmacéutica, número de lote, cantidad recibida, cantidad despachada a cada cliente, fecha de ingreso en el establecimiento y fecha de distribución?			
17.37	Si se hacen entregas combinadas para uso medicinal e industrial ¿El camión cisterna posee un sistema antiretorno que garantice en todo momento la calidad del producto?			
17.38	Si un camión cisterna usado en el transporte de un gas medicinal, se habilita para el transporte de otro gas medicinal ¿Se aplica el procedimiento escrito y se registra el cambio de producto?			
17.39	¿Los cilindros de gases medicinales están protegidos de las condiciones ambientales durante su transporte?			
17.40	¿Los distribuidores de gases medicinales cumplen las especificaciones de distribución señaladas en el presente anexo?			
TRANSPORTE				
17.41	¿Se cuenta con procedimientos para el transporte de los productos, que describan todas las operaciones que se realizan, para garantizar su calidad durante la transportación?			
17.42	¿El establecimiento garantiza que el conductor del vehículo esté capacitado para el manejo y transporte de los gases medicinales, conforme a sus condiciones de almacenamiento?			
17.43	¿El conductor está capacitado para reportar cualquier incidente y tomar las medidas pertinentes en caso de emergencia? ¿Recibe entrenamiento sobre cómo verificar diariamente su vehículo? ¿Se llevan registros del entrenamiento a los transportistas, bitácoras de los vehículos y reportes de accidente?			
17.44	¿El vehículo de transporte preserva la integridad y seguridad del producto, en relación a las condiciones externas de temperatura, humedad, luz o posibles contaminantes, así como del ataque de plagas? ¿Mantiene las condiciones de conservación en todo momento hasta la entrega al destinatario?			
17.45	¿En el momento de la entrega, el conductor permite al responsable de la recepción del producto la verificación de las condiciones del vehículo?			
17.46	¿El establecimiento capacita e informa por escrito al conductor sobre las condiciones ambientales y de transporte para el producto a ser trasladado? ¿Se mantienen en el establecimiento los registros de capacitación respectivos?			
17.47	¿Las averías de carga, el incumplimiento de las condiciones de conservación especificadas, entre otros, se registran, investigan y comunican por escrito al contratante?			

17.48	¿En caso de imposibilidad de finalizar la operación de transporte, el conductor comunica inmediatamente lo ocurrido al contratante y al responsable técnico del establecimiento, del cual salieron los productos para su distribución?			
17.49	¿En caso de siniestro o robo, el transportista comunica inmediatamente lo sucedido al contratante o al establecimiento responsable de los productos? ¿El titular del registro sanitario, notifica la novedad a la ARCSA, sin perjuicio de otras acciones pertinentes?			
17.50	¿Todo el personal involucrado en la cadena de distribución y transporte, está capacitado y los registros de dicha capacitación están disponibles en el establecimiento responsable de los productos?			
N.° Ref.	**SISTEMAS INFORMÁTICOS**			
18	**REQUERIMIENTO**	**SI**	**NO**	**NA**
18.1	¿Todos los sistemas informáticos que se instalen son validados, tienen procedimientos y manuales de funcionamiento?			
18.2	¿Los sistemas informáticos cumplen las normas de buenas prácticas de manufactura?			
18.3	¿La selección de equipos, su implantación y la elaboración de los programas, son objeto de un estudio previo y de un acuerdo con los responsables de los diferentes servicios: producción, control y garantía de la calidad, informática, administración y otros? ¿Todos los involucrados, en especial los operadores han recibido un entrenamiento apropiado?			
18.4	¿Cuentan con respaldos de toda la información procesada y tienen implementados adecuados programas en caso de emergencia?			
18.5	¿Se establecen procedimientos y procesos de validación del sistema?			
18.6	¿El acceso al sistema, para el ingreso de datos, consultas y/o modificaciones, está limitado sólo a personal autorizado, por medio del uso de dispositivos de seguridad?			
18.7	¿Toda modificación al sistema está hecha de mutuo acuerdo con los responsables, conforme con un procedimiento establecido que permita validar esa modificación?			
Observaciones:				

F) Firma del Director Técnico / Persona autorizada

Nombre del Director Técnico / Persona autorizada: _____

N.° del documento de identidad del Director Técnico / Persona autorizada: _____

ANEXO 8

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria	AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA. DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ	CÓDIGO:	FE-B.3.4.2-LF-02-08
	SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANEJEROS DE GASES MEDICINALES	F. REVISIÓN:	09/2026
		VERSIÓN NRO.:	1.0

MOTIVO:

OBTENCIÓN ☐ **RENOVACIÓN** ☐

FECHA DE SOLICITUD	**N.° TRÁMITE ASIGNADO:**

Director/a Técnico/a de Buenas Prácticas y Permisos (o quien ejerza sus competencias)
Presente.-
De mi consideración:
Por medio de la presente, solicito a usted muy comedidamente se sirva disponer a quien corresponda la designación del comité auditor para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

DATOS GENERALES DEL ESTABLECIMIENTO FARMACÉUTICO NACIONAL

Nombre o Razón Social:	**RUC:**	
Dirección:	**Provincia:**	
	Parroquia:	
N.° Establecimiento:	**Cantón:**	
N.° Permiso de funcionamiento:		
Nombre del Representante Legal:	**Teléfono:**	**Cédula:**
Correo electrónico del Representante Legal:		
Nombre del Representante Técnico:	**Teléfono:**	**Cédula:**
Correo electrónico del Representante Técnico:		

DATOS GENERALES DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO

Nombre o Razón Social:			
Región:		**País:**	
Estado:		**Ciudad:**	
Dirección:		**N.° Planta:**	
		Código Postal:	
Referencia de ubicación:		**Correo electrónico:**	
		Teléfono:	
Nombre del propietario o representante legal de laboratorio farmacéutico extranjero:		**N.° del documento de identidad:**	
Nombre del director técnico / persona autorizada:		**N.° del documento de identidad:**	
N.° de Permiso de funcionamiento, Licencia Sanitaria (o documento equivalente):		**Fecha de vigencia del Permiso de funcionamiento, Licencia sanitaria (o documento equivalente):**	

)ISITOS A PRESENTAR PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS (conforme la Resolución ARCSA-DE-2025-053-

1.- Nombramiento del representante legal del laboratorio farmacéutico o su equivalente	SI ☐	NO ☐
2.- Autorización del laboratorio farmacéutico extranjero para solicitar la certificación de BPM a la ARCSA	SI ☐	NO ☐
3.- Permiso de funcionamiento, Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero	SI ☐	NO ☐
4.- Nombre del o los gases medicinales para los cuales solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura	SI ☐	NO ☐

ANEXO 8

5.- Nombre y domicilio completo del o los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación de los productos	SI ☐	NO ☐
6.- Archivo maestro del sitio con la firma del Director Técnico / persona autorizada	SI ☐	NO ☐
7.- Plan maestro de validación con la firma del Director Técnico / persona autorizada	SI ☐	NO ☐
8.- Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del Director Técnic o / persona autorizada (**Formato 7**)	SI ☐	NO ☐
9.- Informes de la revisión anual de la calidad del o los gases medicinales, de los dos (2) últimos años	SI ☐	NO ☐

ÁREAS Y GASES MEDICINALES A CERTIFICAR	
ÁREA	SELECCIONE….
GASES MEDICINALES	
ÁREA	SELECCIONE….
GASES MEDICINALES	
ÁREA	SELECCIONE….
GASES MEDICINALES	
ÁREA	SELECCIONE….
GASES MEDICINALES	
ÁREA	SELECCIONE….
GASES MEDICINALES	
ÁREA	SELECCIONE….
GASES MEDICINALES	

OBSERVACIONES

FIRMAS DE LOS REPRESENTANTES DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO	
REPRESENTANTE LEGAL	**DIRECTOR TÉCNICO / PERSONA AUTORIZADA**
FIRMA	**FIRMA**
NOMBRE:	**NOMBRE:**
N°. DOCUMENTO DE IDENTIDAD:	**N°. DOCUMENTO DE IDENTIDAD:**

FORMATO 9

LISTADO DE GASES MEDICINALES QUE FABRICA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO

Tipo de gas medicinal (Gaseoso, Líquido)	Nombre comercial del Producto	Gas medicinal. (Oxígeno[2], Aire Medicinal, Dióxido de Carbono, Óxido Nitroso, Nitrógeno[2], Mezcla de Helio 70% y Oxígeno 30%, Mezcla Óxido, Nitroso 50% y Oxígeno 50%, Óxido Nítrico)	Presentación comercial	N.° Registro Sanitario (autorización de comercialización) en el extranjero	Vigencia del Registro Sanitario (autorización de comercialización) en el extranjero	Condiciones de almacenamiento	Observaciones

FIRMAS DE RESPONSABLES

F) _____

Firma del Representante Legal

Nombre del Representante Legal: _____

N.° de Cédula: _____

F) _____

Firma del Director Técnico / Persona autorizada

Nombre del Director Técnico / Persona autorizada: _____

N.° de Cédula: _____

Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:**090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

GOBIERNO DEL ECUADOR