

SECCIÓN I

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA Y GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD				
1	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	REQUERIMIENTO PERSONAL	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?			
2.4	¿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?			
	¿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 Nro. 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?			
3.3	¿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?			
	¿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 Anexo 2 del Informe 47 y Guía ICH Q10			
	¿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 (sus siglas en inglés QRM) del Anexo 2 del Informe Nro. 48 de la OMS			
	¿El proceso de muestreo afecta la calidad del producto?			

3.5	¿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 Nro. 45 de la OMS			
3.11	¿El transporte de materiales críticos, materiales de referencia, sustancias activas, tejidos y células humanas 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 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?			
4.7	¿Se realizan los procedimientos de cuarentena y liberación para los grupos maestros y de trabajo de los bancos celulares/lotés de semilla, incluida la caracterización adecuada y las pruebas de contaminantes?			
	¿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?			

	¿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?			
5.5	¿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?			
	¿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?			

6.3	¿Para <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Clostridium tetani</i> y <i>Clostridium botulinum</i> , 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?			
6.11	¿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?			
	¿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 pO ₂ , el CO ₂ 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?			
	¿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 considera la necesidad de retirar el lote?			
9	FABRICACIÓN DE OTROS PRODUCTOS BIOLÓGICOS BAJO LA MODALIDAD DE CAMPAÑA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
	¿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?			

9.1	¿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			
	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) o el Instructivo Externo: Liberación de lotes de medicamentos biológicos, emitido por la ARCSA?			
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 retrospcción 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?			
	¿Se tiene especial cuidado para prevenir y monitorear las infecciones en animales fuente/donantes?			

14.6	¿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	REQUERIMIENTO QUEJAS Y RECLAMOS	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	REQUERIMIENTO MATERIALES	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 puede 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	BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO			
	PERSONAL			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
18.1	¿Se cuenta con un número adecuado de personal calificado 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, las regulaciones, los procedimientos y la seguridad?			
18.3	¿El personal recibe capacitación y se mantienen altos los niveles de higiene personal y sanitización?			
18.4	¿El personal utiliza las protecciones adecuadas para las actividades que realiza en el área de almacenamiento?			
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?			
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?			
	¿Se aplica el sistema FEFO para una adecuada rotación de los productos en stock?			
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?			
19.15	¿El etiquetado de materiales y productos farmacéuticos se efectúa de acuerdo a las condiciones de almacenamiento basado en las pruebas de estabilidad?			
Seguimiento de las condiciones de almacenamiento				

19.16	¿Se encuentran disponibles los registros de monitoreo de temperatura?			
	¿Los registros de temperatura muestran uniformidad en toda el área de almacenamiento?			
19.17	¿Se realiza una revisión y calibración de los equipos utilizados para el monitoreo y se conservan los registros?			
	¿Cada que tiempo se realiza esta revisión?			
19.18	¿Se conservan los registros de monitoreo durante al menos la vida útil del material o producto almacenado?			
	¿Cuánto tiempo?			
20	REQUISITOS DE ALMACENAMIENTO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
20.1	¿Se cuenta 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?			
Etiquetado y envases				
20.5	¿Los contenedores donde se almacenan materiales y productos farmacéuticos no alteran su calidad y ofrecen una protección adecuada contra la contaminación bacteriana?			
20.6	¿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			
	d. Referencia a la farmacopea, cuando corresponda			
Recepción de materiales y productos farmacéuticos				
20.7	¿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?			
20.8	¿Se cuenta con personal capacitado y calificado para realizar muestreo a los contenedores en caso de ser necesario?			
20.9	Los materiales y productos farmacéuticos permanecen en cuarentena hasta su liberación o rechazo autorizado?			
20.10	¿Se cuenta con medidas necesaria para asegurar que los materiales y productos farmacéuticos rechazados no sean utilizados?			
Rotación y control de stock				
20.11	¿La conciliación de los materiales y productos en stock se efectúa comparando los stocks reales con los registrados?			
	¿En caso de existir discrepancias significativas estas se investigan como una verificación contra confusiones inadvertidas y / o problemas incorrectos?			
20.12	¿Los materiales y productos farmacéuticos de los contenedores usados parcialmente se usan antes que los contenedores sin abrir?			
20.13	¿Los contenedores dañados pasan previamente por el responsable de control de calidad antes de su aprobación o rechazo?			
Control de materiales obsoletos				
20.14	¿Se realiza una revisión continua de las existencias para detectar materiales y productos obsoletos?			
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 se realiza sin afectar la integridad de los mismos?			
	¿Durante el transporte se mantienen las condiciones de almacenamiento?			
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 durante el transporte?			
	¿Existen registros?			

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?			
22.6	¿El contenedor brinda una protección adecuada contra las influencias externas y se encuentra etiquetado de forma clara e indeleble?			
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), número de lote y cuantificación?			
	d. ¿Condiciones de transporte y almacenamiento?			
22.8	¿Los registros están disponibles y son de fácil acceso?			
SECCIÓN III				
BPM AGUA PARA USO FARMACEUTICO				
PRINCIPIOS GENERALES DE LOS SISTEMAS DE AGUA FARMACÉUTICAS				
23	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)			
24.1.2.1	¿El agua purificada a granel se prepara a partir de una fuente de agua potable como agua de alimentación de calidad mínima?			
	¿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)			
24.1.3.1	¿Se prepara agua a granel altamente purificada a partir del agua potable como agua de alimentación de calidad mínima?			
	¿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
26.1	Consideraciones generales			
26.1.1	¿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?			
	¿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)			
	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			
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?			

26.3.2	¿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)?:			
	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?			

26.4.2	¿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			
	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?			
	¿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			

26.5.2	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?:			

27.2.1	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?:			
	a. Acabado interno liso. Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible a la contaminación microbológica 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 consideradas 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			
	¿La capacidad del recipiente de almacenamiento es determinado sobre la base de los siguientes requisitos?:			

27.4.2.1	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 microbológica			
	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			

27.5.4.2	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			
	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 validación 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?			
28.4.2	¿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			
	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			
28.5.1	¿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			
	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)				
28.5.2	¿Para sistemas nuevos o sistemas que muestran inestabilidad o falta de fiabilidad, también se revisa lo siguiente?:			
	a. Necesidad de investigación			
	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)?			
29.3	¿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)			
	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				