Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

# INSTRUCTIVO EXTERNO

## Registro, renovación, modificación y cancelación voluntaria del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de laboratorios farmacéuticos extranjeros; y obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de BPM emitida por la ARCSA a laboratorios farmacéuticos extranjeros

**Versión [5.0]**

**Versión [1.0]**

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

**Julio, 2025**

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

EL NUEVO ECUADOR

| INSTRUCTIVO EXTERNO<br>REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS; Y OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DE LA CERTIFICACIÓN DE BPM EMITIDA POR LA ARCSA A LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS | **CÓDIGO** | IE-B.3.2.3-LF-02 |
|---|---|---|
| | **VERSIÓN** | 5.0 |
| | Página **4** de **17** | |

**CONTROL DE CAMBIOS**

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

BORRADOR

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

| | | |
|---|---|---|
| | Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros";<br>▪ Eliminación del Anexo 3 "Guía Externa: Procedimiento para la obtención, renovación y ampliación de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros", código GE-B.3.2.3-LF-02-03;<br>▪ Actualización del Formato 1 "Listado de medicamentos que elabora el laboratorio farmacéutico";<br>▪ Actualización del Formato 6 "Países donde se comercializan el o los productos"; y,<br>▪ Actualización del formato del instructivo y anexos con la nueva imagen institucional. | |
| 5.0 | Principales modificaciones realizadas:<br>• Actualización del título del instructivo y sus anexos.<br>• Revisión y modificación del objetivo.<br>• Ajustes en las consideraciones generales.<br>• Actualización del nombre de la plataforma para el registro del Certificado de BPM.<br>• Inclusión y revisión de notas aclaratorias.<br>• Actualización de la herramienta informática utilizada para la solicitud de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros.<br>• Inclusión de la definición del término "inspección".<br>• Revisión y actualización del procedimiento descrito en los anexos 1 y 2.<br>• Inclusión del requisito archivo maestro en el Anexo 2.<br>• Inclusión del Anexo 3 Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación<br>• Inclusión del formato 7 Solicitud de Certificación de BPM de Laboratorios Farmacéuticos Extranjeros<br>• Inclusión de la firma, nombre y número de cédula del director técnico (o su equivalente) en los formatos: FE-B.3.2.3-LF-02-02, FE-B.3.2.3-LF-02-03 y FE-B.3.2.3-LF-02-04.<br>• Adecuación del formato del instructivo y sus anexos conforme a la nueva imagen institucional. | Julio/2025 |

BORRADOR

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

## CONTENIDO

1. OBJETIVO DEL INSTRUCTIVO ..... 7
2. CONSIDERACIONES GENERALES ..... 7
3. DEFINICIONES ..... 10
4. INSTRUCCIONES ..... 13
5. ANEXOS ..... 17

BORRADOR

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

## 1. OBJETIVO DEL INSTRUCTIVO

Orientar al usuario externo de forma detallada el procedimiento para el registro del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de laboratorios farmacéuticos extranjeros o del Certificado de Producto Farmacéutico (CFP) en la herramienta informática "Sistema BPM" o herramienta que se disponga para el efecto, y para la modificación, renovación y cancelación voluntaria de dicho registro; así como los requisitos necesarios y el procedimiento para la obtención, modificación, renovación y cancelación voluntaria del Certificado de BPM para los laboratorios farmacéuticos extranjeros por parte de la ARCSA.

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES

**2.1.** Los solicitantes o titulares del registro sanitario de medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos y radiofármacos extranjeros, deben mantener vigente el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero, emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante y/o por Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional, durante el proceso de obtención del registro sanitario y durante el tiempo de comercialización del producto en el Ecuador.

**2.2.** El certificado vigente de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero debe registrarse y actualizarse en la herramienta informática que la Agencia implemente para el registro de los certificados de BPM extranjeros, de conformidad con lo descrito en el presente instructivo.

**2.3.** El registro del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura y la certificación de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero no tiene implícita la aprobación de la inscripción del registro sanitario.

**2.4.** En caso de existir cambios en el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o en el Certificado de Producto Farmacéutico del laboratorio farmacéutico extranjero, el solicitante o titular del registro sanitario debe ingresar la solicitud de modificación del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, a través de la herramienta informática "Sistema BPM"; siguiendo el procedimiento descrito en el presente documento.

**2.5.** Las inspecciones para la certificación de BPM a los laboratorios farmacéuticos extranjeros se realizarán de conformidad con la legislación sanitaria nacional y la guía de verificación vigentes en Ecuador.

BORRADOR

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

**2.6.** Las auditorías de BPM se realizarán con los siguientes fines:

a. Obtención de la Certificación de BPM, por primera vez, por requerimiento de la ARCSA en función del riesgo del producto;
b. Obtención voluntaria de la Certificación de BPM;
c. Renovación de la certificación de BPM, cuando aplique;
d. Modificación de la certificación de BPM, cuando aplique;
e. Por motivos de seguimiento y control;
f. Por alertas sanitarias;
g. Por denuncias; y,
h. Otros que la Agencia establezca.

Los costos de dicha inspección serán asumidos por el laboratorio farmacéutico extranjero y el solicitante o el titular del registro sanitario en el Ecuador debe gestionar el pago, el cual será conforme a la normativa legal vigente referente a tasas que la ARCSA disponga para el efecto.

**2.7.** La certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a los laboratorios farmacéuticos extranjeros tiene alcance únicamente a la línea o líneas de fabricación solicitadas.

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

**2.9.** Cuando un laboratorio farmacéutico extranjero fuera objeto de suspensión, cancelación o caducidad del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura por parte de la autoridad competente del país de origen del fabricante, o cuando fuera objeto de suspensión o cancelación por parte de la Autoridad Sanitaria de Alta Vigilancia o de Referencia Regional emisora del certificado, la ARCSA suspenderá o cancelará de igual forma los registros sanitarios de todos los productos o medicamentos que se encuentren en el alcance de la certificación, de conformidad con la Ley Orgánica de Salud y demás normativa vigente.

**2.10.** Los códigos de registro del certificado de BPM serán suspendidos por motivo de suspensión o caducidad del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura extranjero o serán cancelados por motivo de cancelación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura extranjero.

En el caso de suspensión o cancelación del código de registro del certificado de BPM, el regulado debe iniciar nuevamente el proceso de registro del certificado BPM del

BORRADOR

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

laboratorio farmacéutico extranjero conforme lo descrito en el **Anexo 1 GE-B.3.2.3-LF-02-01** Guía Externa: Registro del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros, renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro. (**Numeral 2.1**).

**2.11.** El presente instructivo se encuentra realizado en base a:

a. La Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO, mediante el cual se expide la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos (Registro Oficial 257, 07-jun.-2018) y sus reformas;
b. Los siguientes anexos de la Organización Mundial de la Salud, para las Buenas Prácticas de Manufactura, fueron utilizados para la elaboración de las guías de verificación anexas al presente instructivo:

- Medicamentos en general:
  Anexos 4, 7 y 9 del Informe No. 37 de la Serie de Informes Técnicos No. 908
  Anexo 4 del Informe No. 40 de la Serie de Informes Técnicos No. 937
  Anexo 3 del Informe No. 44 de la Serie de Informes Técnicos No. 957
  Anexo 5 y 6 del Informe No. 45 de la Serie de Informes Técnicos No. 961
  Anexo 2 del Informe No. 46 de la Serie de Informes Técnicos No. 970

- Productos biológicos:
  Anexo 9 del Informe No. 37 de la Serie de Informes Técnicos No. 908
  Anexo 2 del Informe 46 de la Serie de Informes Técnicos No. 970
  Anexo 3 del Informe No. 50 de la Serie de Informes Técnicos No. 996 y demás Informes Técnicos de la OMS complementarios

- Radiofármacos:
  Anexo 3 del Informe No. 37 de la Serie de Informes Técnicos No. 908

**2.12.** Para obtener el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero en la herramienta informática "Sistema BPM", se debe tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

a. El código de registro se debe obtener por solicitante o titular del registro sanitario, independientemente que el laboratorio farmacéutico extranjero haya sido registrado por otro solicitante o titular del registro sanitario;

BORRADOR

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

b. Si el solicitante o titular del registro sanitario solicita el código de registro en la herramienta informática empleando un Certificado de Producto Farmacéutico, deberá realizar una solicitud de registro en la herramienta por cada uno de los productos que posea;
c. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cuenta con varios certificados de Buenas Prácticas de Manufactura en los cuales se describen diferentes alcances (ejemplo: Certificado 1 – alcance medicamentos betalactámicos, Certificado 2 – alcance productos biológicos, Certificado 3 – alcance medicamentos no betalactámicos), el registro en la herramienta informática deberá realizarse por cada uno de los certificados de BPM;
d. Cuando la fabricación del producto terminado (medicamento, producto biológico o radiofármaco) involucre la participación de varios laboratorios farmacéuticos:
    i. Como el fabricante del(los) principio(s) activo(s) o ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (solo para productos biológicos),
    ii. el fabricante principal y/o alterno del producto terminado,
    iii. el fabricante del disolvente; y/o
    iv. el laboratorio acondicionador—,

    El solicitante o titular del registro sanitario deberá obtener un código de registro individual para cada uno de los laboratorios participantes, considerando que cada establecimiento posee un código de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) distinto; y,
e. Si un laboratorio farmacéutico extranjero cuenta en un certificado de BPM con varias plantas ubicadas en diferentes direcciones, la solicitud del registro en la herramienta informática deberá realizarse por cada planta del laboratorio farmacéutico extranjero, aun cuando todas las plantas se detallen en un mismo certificado de BPM.

## 3. DEFINICIONES

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

**Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional.-** Llamadas también Agencias de Alta Vigilancia Sanitaria, son las agencias reguladoras que han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional, aquellas que han sido designadas como Autoridades Reguladoras Estrictas por

BORRADOR

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

la OMS, el Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

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

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

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

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

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

**Código de BPM.-** Código alfanumérico otorgado a través de la herramienta informática que la Agencia implemente para el registro de los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico nacional.
La definición se ajusta además al código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero y al código de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero.

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

BORRADOR

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

**Director técnico.-** Es el profesional que asegura que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado para su liberación en conformidad con las leyes y reglamentaciones vigentes en el país.

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

**Forma farmacéutica**.- Forma física que caracteriza al producto farmacéutico para facilitar su administración, tales como: comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, etc.

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

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

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

**Modificación.-** Variación o cambio en el proceso, equipos y/o sistemas críticos de apoyo o condiciones bajo las cuales se obtuvo el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura; que no implique la ampliación de áreas específicas.

**Plan maestro de validación.-** Es un documento que atañe al establecimiento en su totalidad y en el que se describe que equipos, sistemas, métodos y procedimientos que habrán de validarse y cuando lo serán.

**Plazo.-** Se entenderá por plazo a los días calendario, es decir se contará todos los días de la semana incluidos sábados, domingos y feriados.

**Regulado.-** Persona natural o jurídica a la cual aplica la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos y tiene la responsabilidad de cumplir con lo establecido por la Autoridad Reguladora.

BORRADOR

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

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

**Término.-** Se entenderá por término a los días hábiles o laborables.

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

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

## 4. INSTRUCCIONES

### 4.1. Registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero en la herramienta informática "Sistema BPM"

a. El regulado debe registrar el Certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero en la herramienta informática conforme lo detallado en el **Anexo 1 GE-B.3.2.3-LF-02-01** Guía Externa: Registro del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros, renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro. (**Numeral 2.1).**

### 4.2. Renovación, modificación o cancelación voluntaria del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero en la herramienta informática "Sistema BPM"

a. Para renovar el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero el regulado debe seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 1 GE-B.3.2.3-LF-02-01** Guía Externa: Registro del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros, renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro. (**Numeral 2.2).**
b. Para modificar el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero el regulado debe seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 1 GE-B.3.2.3-**

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

**LF-02-01** Guía Externa: Registro del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros, renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro. (**Numeral 2.3).**

c. Para cancelar voluntariamente el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero el regulado debe seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 1 GE-B.3.2.3-LF-02-01** Guía Externa: Registro del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros, renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro. (**Numeral 2.4).**

### 4.3. Certificación de BPM a laboratorios farmacéuticos extranjeros

La ARCSA podrá certificar el cumplimiento de las BPM a laboratorios farmacéuticos extranjeros por solicitud voluntaria del regulado o en cualquier instancia como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro de medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos y radiofármacos.

Durante el proceso de vigilancia y control posregistro, la Agencia determinará en función del riesgo del producto a aquellos laboratorios farmacéuticos extranjeros que requieran obligatoriamente de una inspección para la certificación de BPM por la ARCSA, para lo cual se tomará en consideración los siguientes criterios de inclusión en el orden descrito a continuación:

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

   i. Resultados no conformes en los análisis de laboratorio por control posterior;
   ii. Alertas sanitarias;
   iii. Que el laboratorio farmacéutico encargado de la obtención de la materia prima o del acondicionamiento primario del producto no cuente con la certificación de BPM

BORRADOR

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

emitida por Autoridades Sanitarias consideradas de Alta Vigilancia o de Referencia Regional; o

iv. Acciones correctivas abiertas propuestas como parte de la certificación de BPM.

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

Si posterior a la evaluación de los criterios antes mencionados se determina que el laboratorio farmacéutico extranjero requiere la certificación de BPM emitida por la ARCSA, porque cumple con los criterios de riesgo, la Agencia comunicará al titular del registro sanitario que dicho requerimiento es obligatorio como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro. El comunicado se remitirá mediante el Sistema de Gestión Documental Quipux y a través del correo electrónico registrado en la herramienta informática "Sistema BPM" o por los canales de comunicación que la Agencia disponga para el efecto; y en el mismo se incluirán los formatos y requerimientos técnicos para la certificación de BPM a laboratorios farmacéuticos extranjeros.

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

4.3.1. Para la obtención de la certificación de BPM emitida por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero, como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro, el titular del registro sanitario debe adjuntar los requisitos y seguir el procedimiento descritos en el **Anexo 2 GE-B.3.2.3-LF-02-02** Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA. **(Numeral 2.1)**.

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

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

**NOTA 3:** Si como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro la Agencia no requiere certificar al laboratorio farmacéutico extranjero en Buenas Prácticas de Manufactura, el regulado únicamente debe realizar el registro del certificado en la herramienta informática como se describe en la **sección 4.1** del presente instructivo y posteriormente la actividades descritas en la **sección 4.2** en caso de querer renovar, modificar o cancelar de forma voluntaria el código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero.

4.3.2. Para la obtención de la certificación de BPM emitida por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero, de forma voluntaria, el propietario, representante legal o el delegado del laboratorio farmacéutico extranjero debe adjuntar los requisitos y seguir el procedimiento descritos en el **Anexo 2 GE-B.3.2.3-LF-02-02** Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA (**Numeral 2.2**).

4.3.3. Para la renovación de la certificación de BPM emitida por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero, el regulado debe adjuntar los requisitos y seguir el procedimiento descritos en el **Anexo 2 GE-B.3.2.3-LF-02-02** Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA **(Numeral 2.3)**.

4.3.4. Para la modificación de la certificación de BPM emitida por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero, el regulado debe adjuntar los requisitos y seguir el procedimiento descritos en el **Anexo 2 GE-B.3.2.3-LF-02-02** Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA (**Numeral 2.4**).

4.3.5. Para cancelar voluntariamente la certificación de BPM emitida por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero, el regulado debe seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 2 GE-B.3.2.3-LF-02-02** Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA (**Numeral 2.6).**

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

## 5. ANEXOS

**ANEXO 1.** Guía Externa: Registro del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros, renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro. (GE-B.3.2.3-LF-02-01)

**ANEXO 2.** Guía Externa: Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, modificación y cancelación voluntaria de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios extranjeros emitida por la ARCSA. (GE-B.3.2.3-LF-02-02)

**ANEXO 3.** Guía Externa: Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación. (GE-B.3.2.3-LF-02-02)

**FORMATO 1.** Listado de medicamentos que elabora el laboratorio farmacéutico. Código FE-B.3.2.3-LF-02-01. Versión 3.0

**FORMATO 2.** Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos. Código FE-B.3.2.3-LF-02-02. Versión 2.0

**FORMATO 3.** Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos de productos biológicos. Código FE-B.3.2.3-LF-02-03. Versión 2.0

**FORMATO 4.** Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para productos radiofármacos. Código FE-B.3.2.3-LF-02-04. Versión 2.0

**FORMATO 6.** Países donde se comercializan el o los productos. Código FE-B.3.2.3-LF-02-06. Versión 2.0

**FORMATO 7.** Solicitud de certificación de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros. Código FE-B.3.2.3-LF-02-06. Versión 1.0

BORRADOR

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

Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

# ANEXO 1: Guía Externa

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

**Versión [5.0]**

**Julio, 2025**

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

EL NUEVO ECUADOR

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

## CONTENIDO

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

BORRADOR



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

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

## 1. OBJETIVO

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

## 2. PASOS A SEGUIR

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

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

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

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

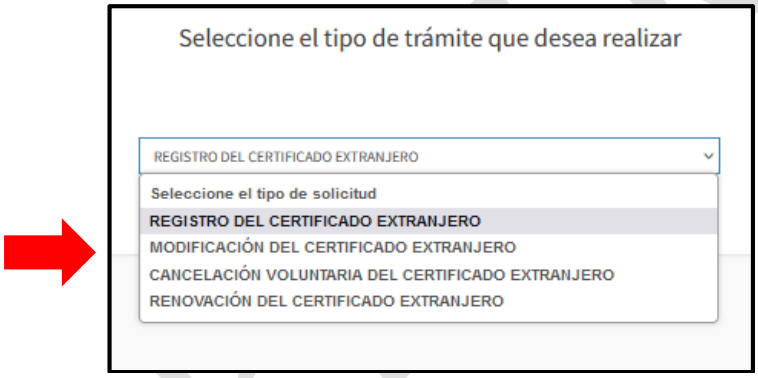
**c.** Una vez que ingrese al sistema, se reflejará la información del usuario y la pantalla de inicio, en la que debe escoger la opción "**BP Establecimientos – Laboratorios Farmacéuticos Extranjeros**".



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

EL NUEVO ECUADOR

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



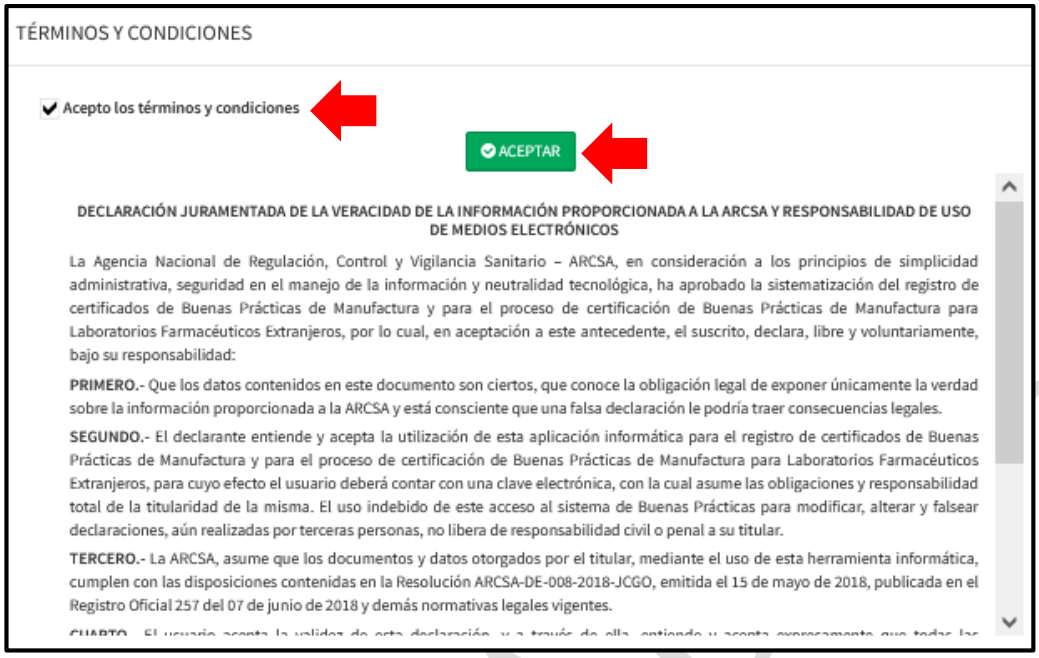
**e.** Se visualizará la declaración juramentada sobre la veracidad de la información que va a ingresar, el usuario debe leer detenidamente toda la declaración, y de estar de acuerdo dar clic en la opción "**Acepto los términos y condiciones**", finalmente seleccionar el botón "**ACEPTAR**".



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

EL NUEVO ECUADOR

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



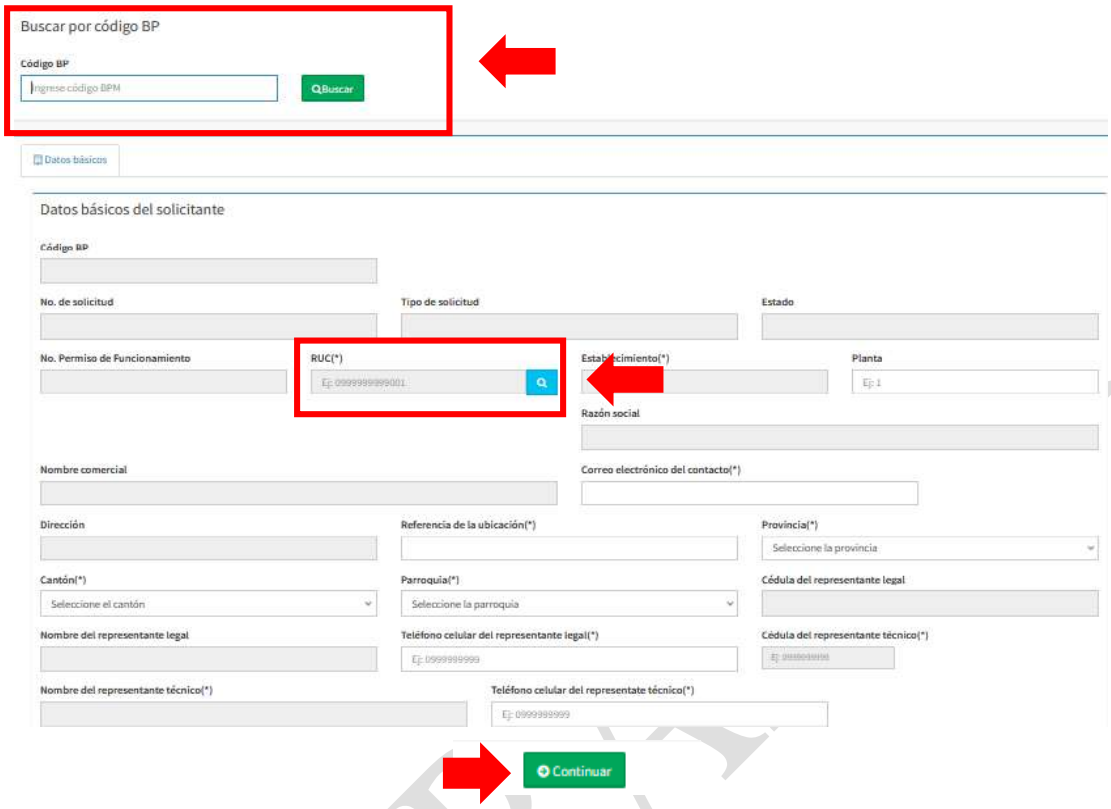

**f.** Al aceptar los términos y condiciones, aparecerá la siguiente pantalla, en la sección "**Código BP**" el usuario debe ingresar el **número de Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte, código de Notificación de Contratación de Servicios de Almacenamiento, Distribución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

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

BORRADOR



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




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

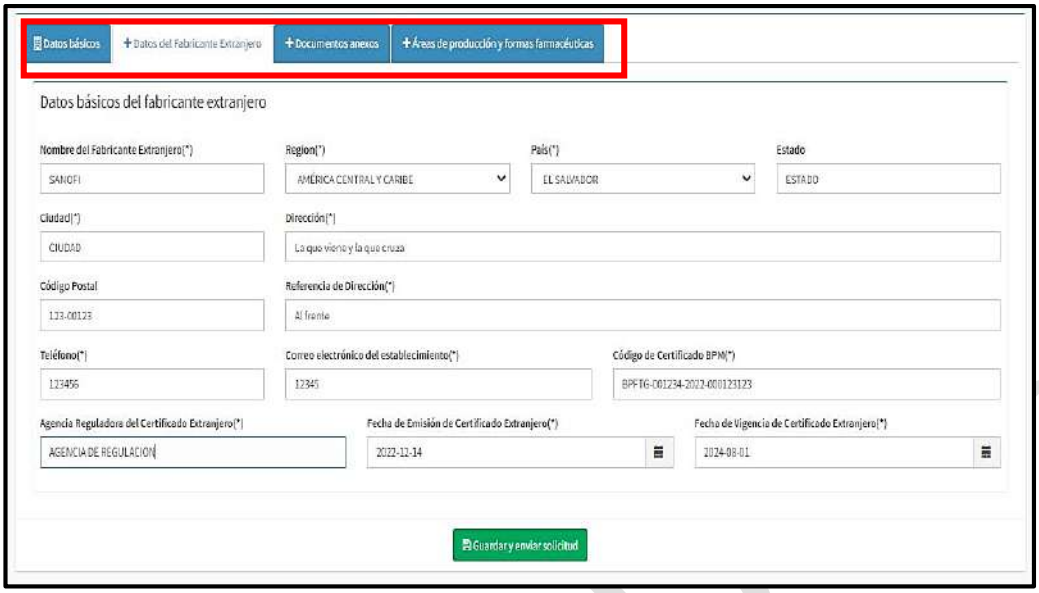
**g.** Al ingresar la información correspondiente a los "**Datos básicos**" y dar clic en "**Continuar**" se habilitarán las pestañas de "**Datos del fabricante extranjero**", "**Documentos Anexos**" y "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**". El usuario debe ingresar la información en cada una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

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



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

EL NUEVO ECUADOR




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

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

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

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

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

  Si la información mínima no está contemplada en el certificado de BPM o CPF, el solicitante o titular del registro sanitario, podrá adjuntar documentos adicionales emitidos por la misma autoridad emisora del certificado en la cual se describa la



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

EL NUEVO ECUADOR

información faltante. El laboratorio farmacéutico extranjero podrá emitir aclaraciones a la información del alcance contemplada en el certificado de BPM o CPF.

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

- Listado de países donde se comercializa el producto, que incluya el número de registro sanitario y nombre del producto en el país donde se comercializa el mismo, añadiendo a Ecuador. (**Formato 6**. Países donde se comercializan el o los productos - FE-B.3.2.3-LF-02-06); y,
- Otros certificados de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigentes emitidos por Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con los mismos.

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

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

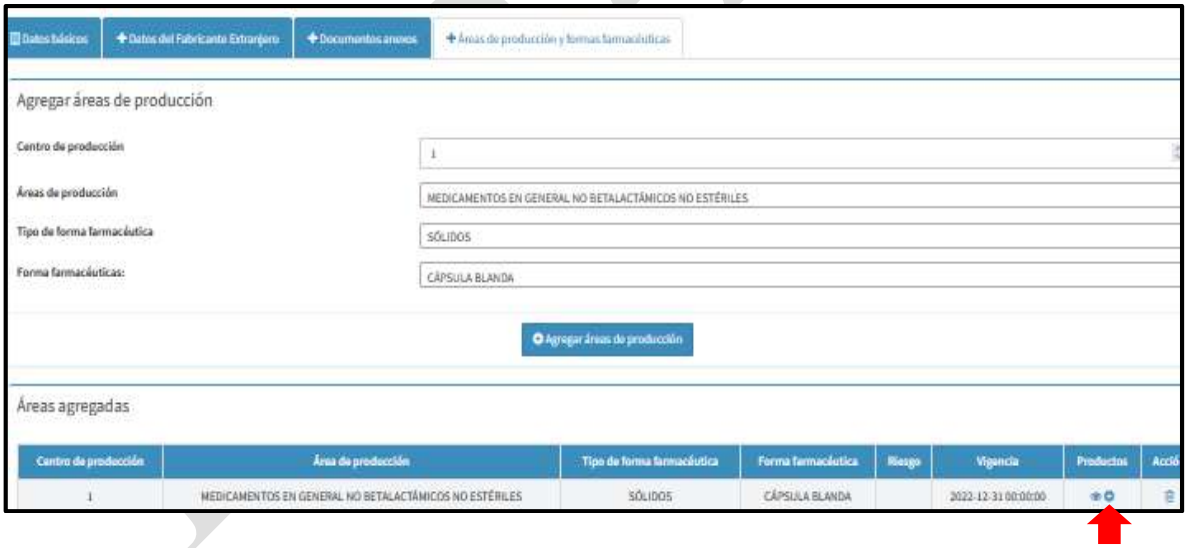


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal: 090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

EL NUEVO ECUADOR

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

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




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

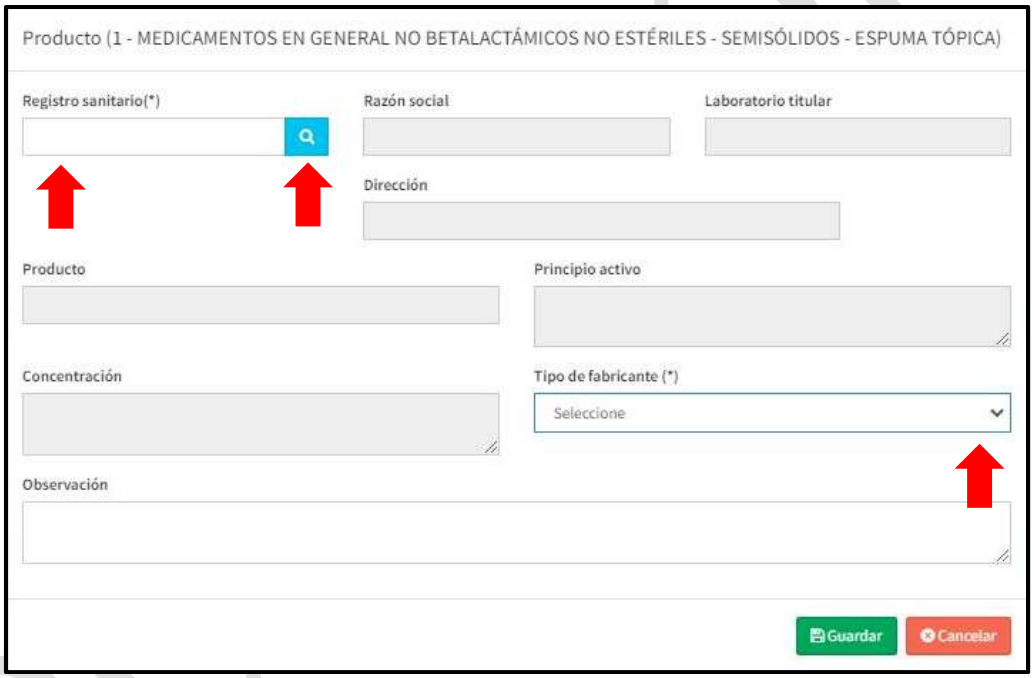


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:** 090703 / Guayaquil - Ecuador
**Teléfono:** +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

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

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

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



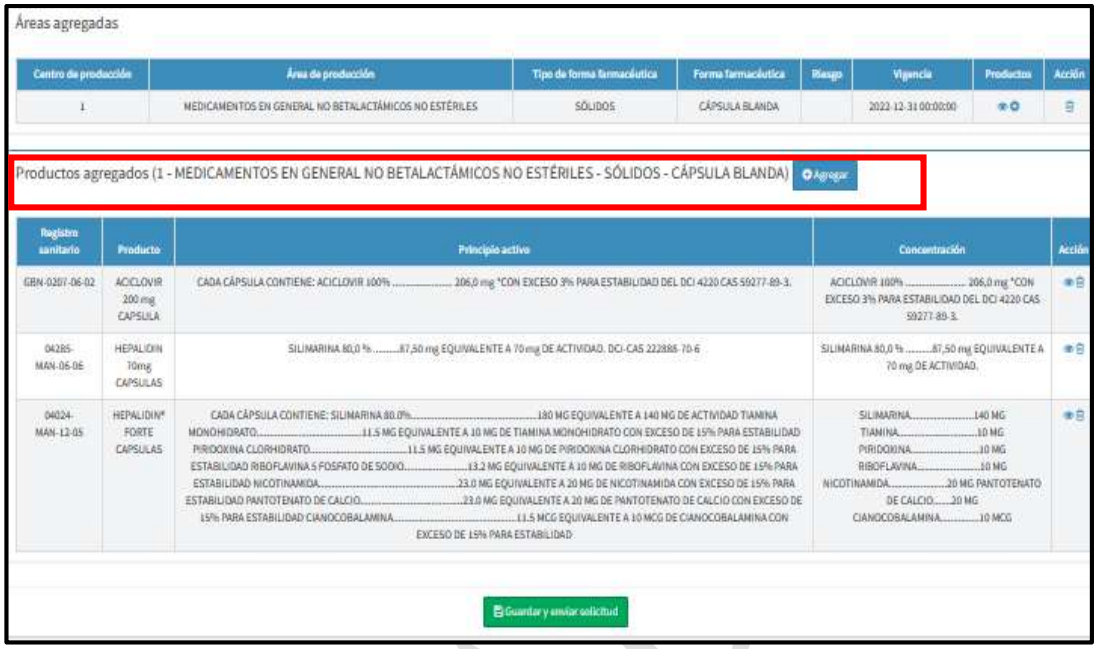

En la sección "**Productos agregados**", se visualizarán los productos agregados en cada área de producción, tipo de forma farmacéutica y formas farmacéuticas.



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

ANEXO 1

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



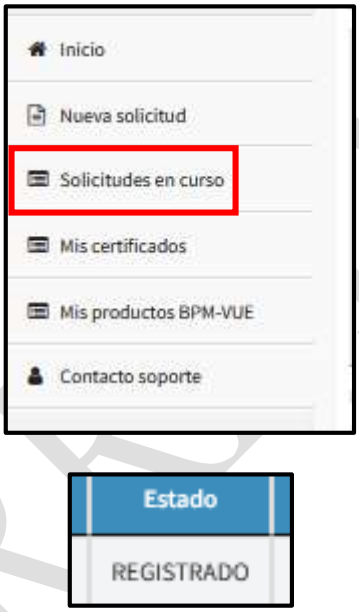

**h.** Una vez ingresada la información en todos los campos requeridos de las pestañas indicadas, el usuario debe dar clic en la opción "**Guardar y enviar solicitud**", enseguida se desplegará un mensaje "**¿Está seguro de realizar esta operación?**". De ser afirmativa la respuesta, seleccionar "**Confirmar**"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

BORRADOR



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

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




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

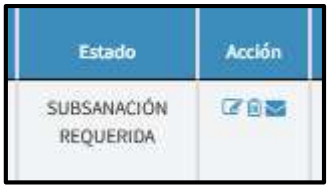
**k.** En el caso que la información o documentación no se encuentre correcta o completa, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas.

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

BORRADOR

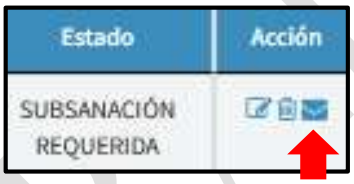


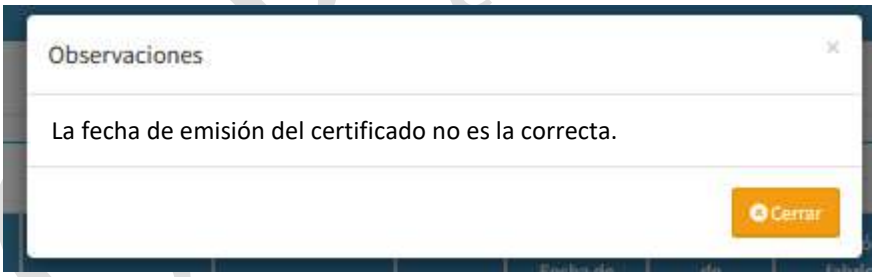
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal: 090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec



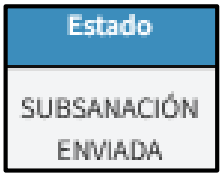

**NOTA 5:** Recuerde que tiene un término de sesenta (60) días para rectificar la información; y un máximo de dos subsanaciones, cada una de sesenta (60) días término. Si transcurrido este tiempo la documentación o información continua incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas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

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




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




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

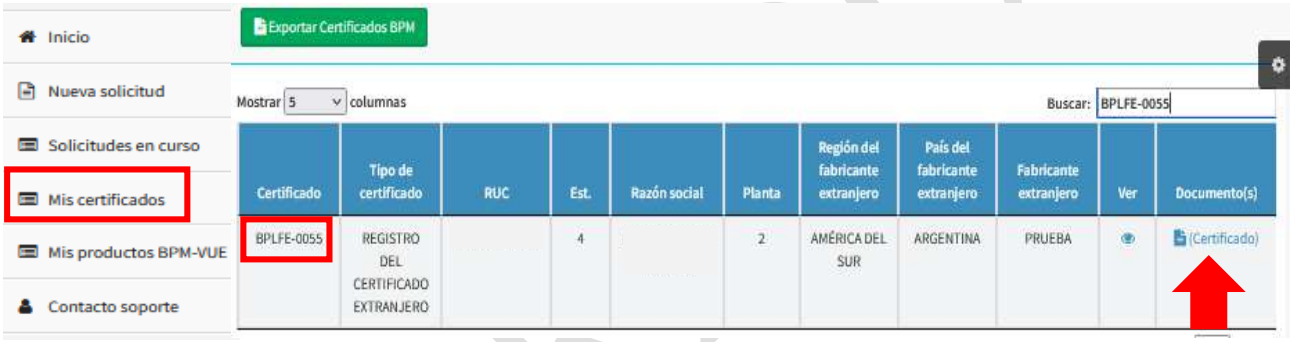


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:** 090703 / Guayaquil - Ecuador
**Teléfono:** +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

EL NUEVO ECUADOR

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

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




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

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

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

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



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

EL NUEVO ECUADOR

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

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

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

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

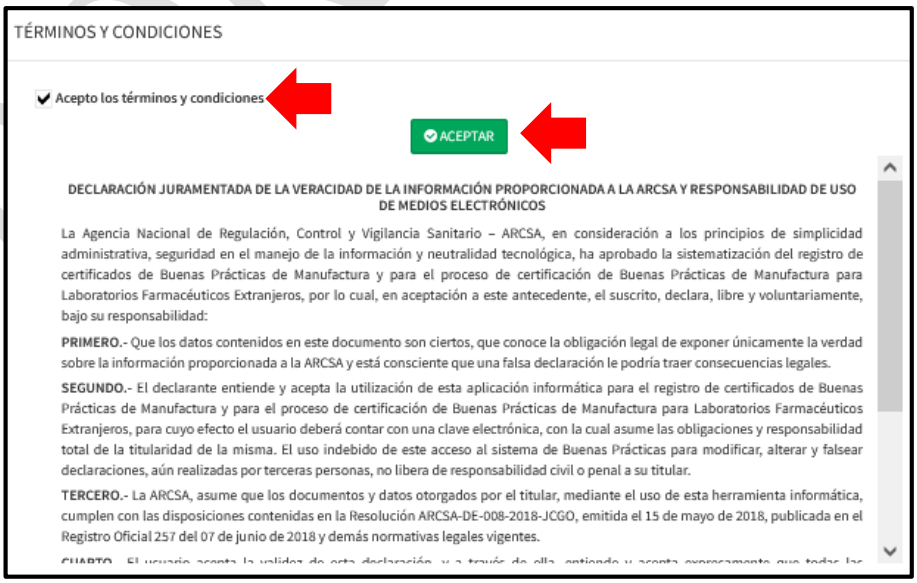
**c.** Una vez que ingrese al sistema, se reflejará la información del usuario y la pantalla de inicio, en la que debe escoger la opción "**BP Establecimientos – Laboratorios Farmacéuticos Extranjeros**".

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



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

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

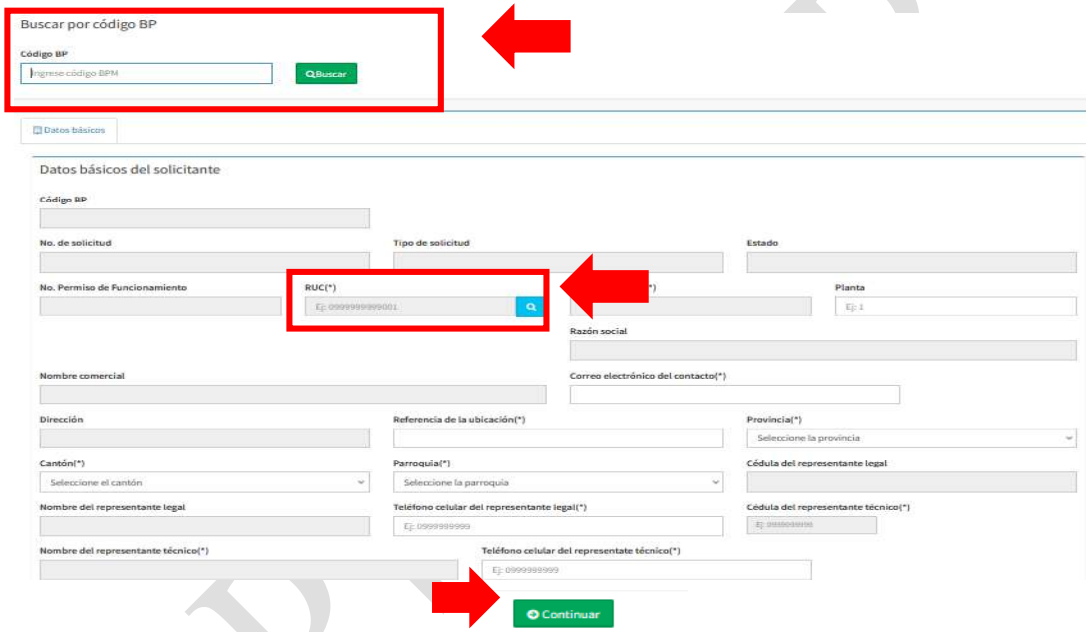





Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal: 090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

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

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




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

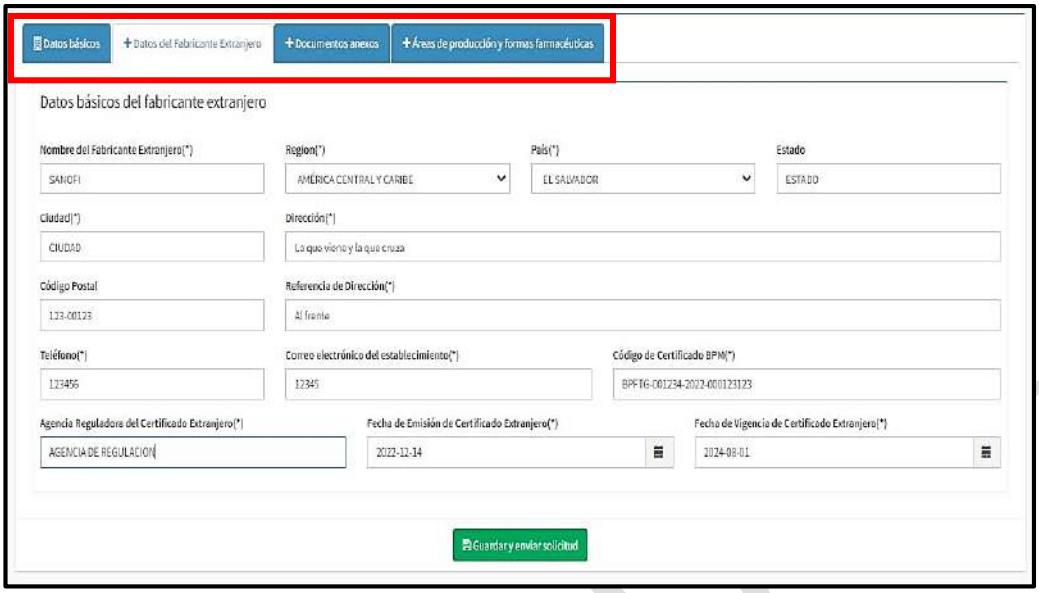
**g.** Al ingresar la información correspondiente a los "**Datos básicos**" y dar clic en "**Continuar**" se habilitarán las pestañas de "**Datos del fabricante extranjero**", "**Documentos Anexos**" y "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**".

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

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



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




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

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

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

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

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

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

BORRADOR



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

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

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

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

- Listado de países donde se comercializa el producto, que incluya el número de registro sanitario y nombre del producto en el país donde se comercializa el mismo, añadiendo a Ecuador. (**Formato 6**. Países donde se comercializan el o los productos - FE-B.3.2.3-LF-02-06).
- Otros certificados de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigentes emitidos por Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con los mismos; y,
- Documento de respaldo donde justifique los cambios solicitados durante la renovación requerida, cuando aplique.

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

BORRADOR



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

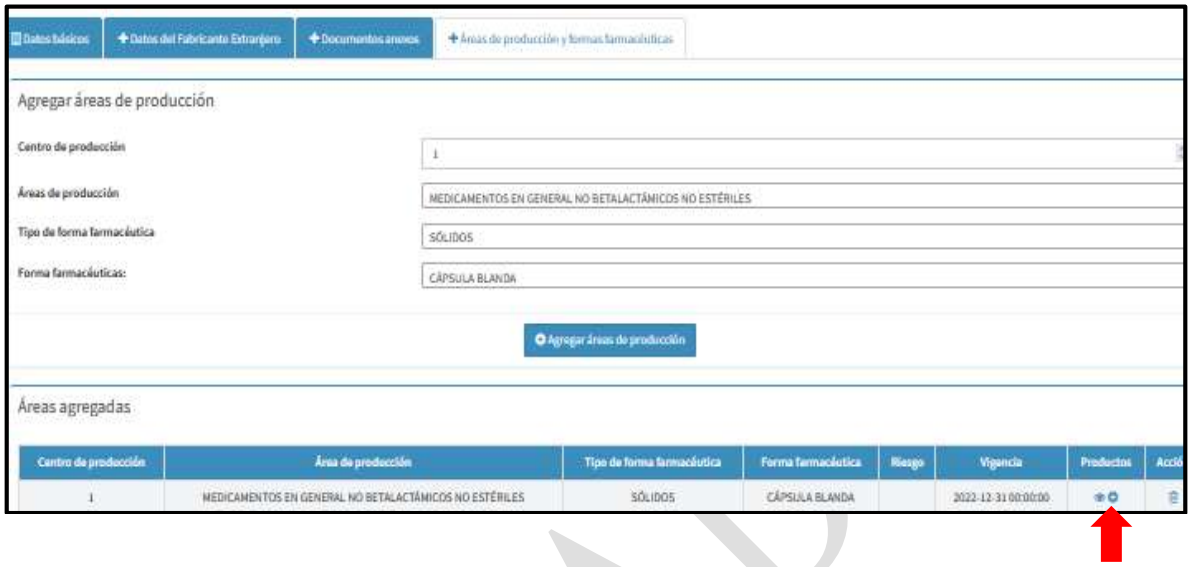
**NOTA 10:** Los documentos deben ser formato PDF y tener un máximo de 6MB por archivo, caso contrario deberá reducir la resolución del archivo.

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

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

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

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




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

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

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

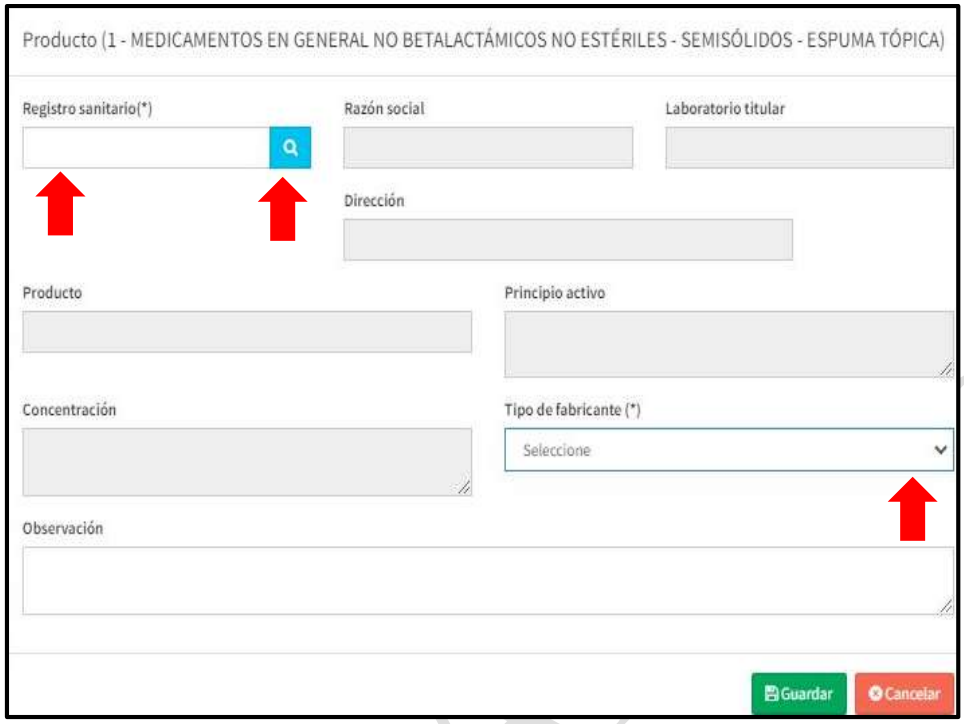
En virtud que solo se puede seleccionar una opción, si el laboratorio farmacéutico extranjero realiza todas las etapas de elaboración del producto deberá seleccionar "Fabricante del producto terminado (Principal)" o "Fabricante del producto terminado (Alterno)".

BORRADOR

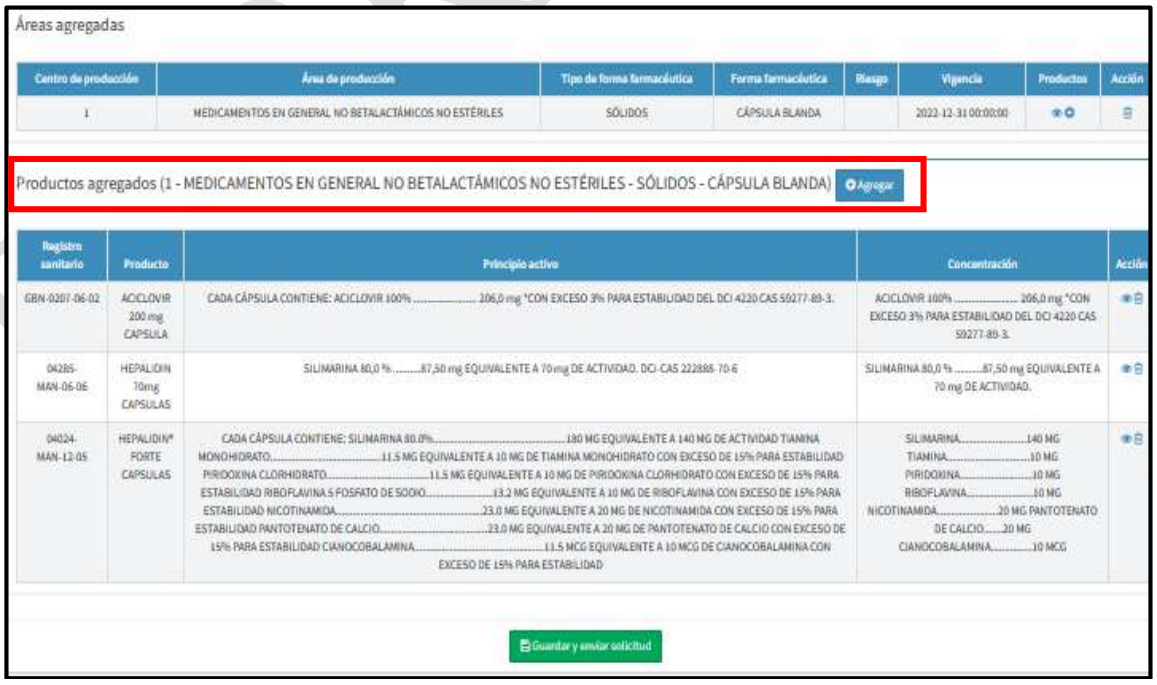


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:** 090703 / Guayaquil - Ecuador
**Teléfono:** +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

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



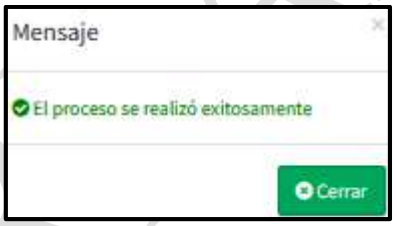

En la sección "**Productos agregados**", se visualizarán los productos agregados en cada área de producción, tipo de forma farmacéutica y formas farmacéuticas.



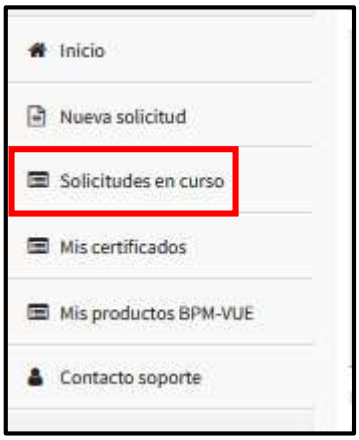



Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:** 090703 / Guayaquil - Ecuador
**Teléfono:** +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

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




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




BORRADOR

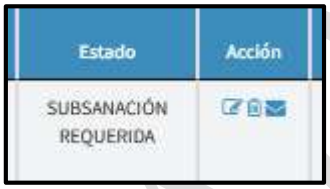


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:** 090703 / Guayaquil - Ecuador
**Teléfono:** +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

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

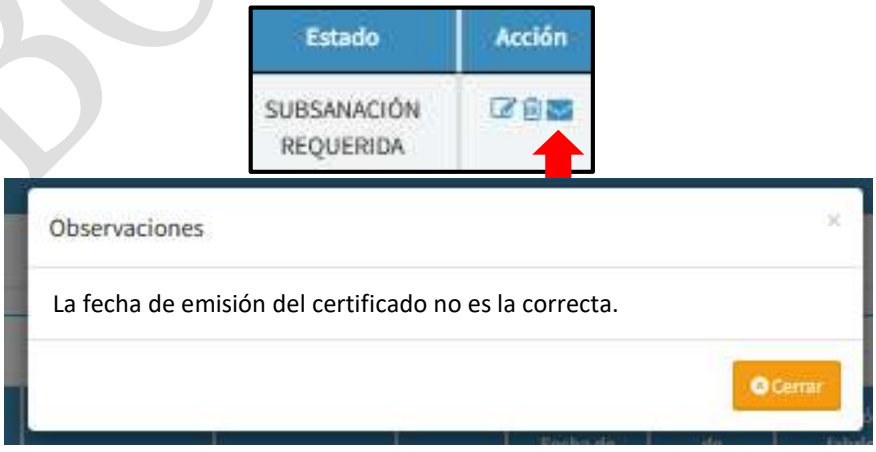
**k.** En el caso que la información o documentación se encuentre incompleta o incorrecta, se devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas.

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




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

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

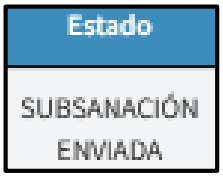



BORRADOR



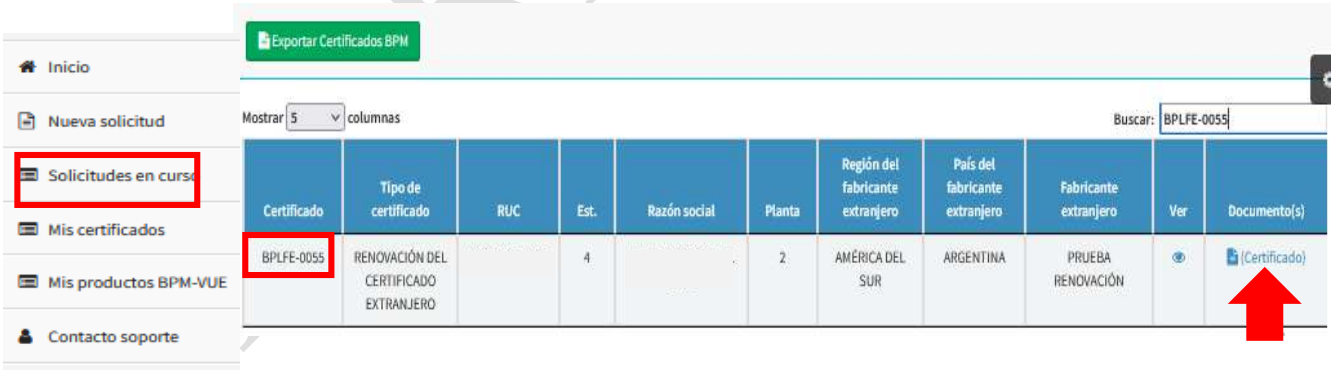
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal: 090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

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




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

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




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

De existir cambios en el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero o en el Certificado de Producto Farmacéutico, el solicitante o titular



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

EL NUEVO ECUADOR

del registro sanitario debe ingresar la solicitud de modificación del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF emitido por ARCSA.

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

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

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

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

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

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

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

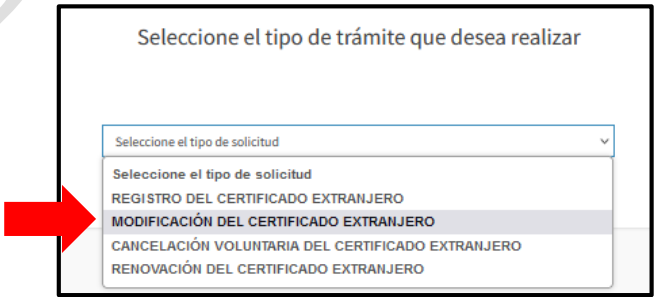
BORRADOR



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

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

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



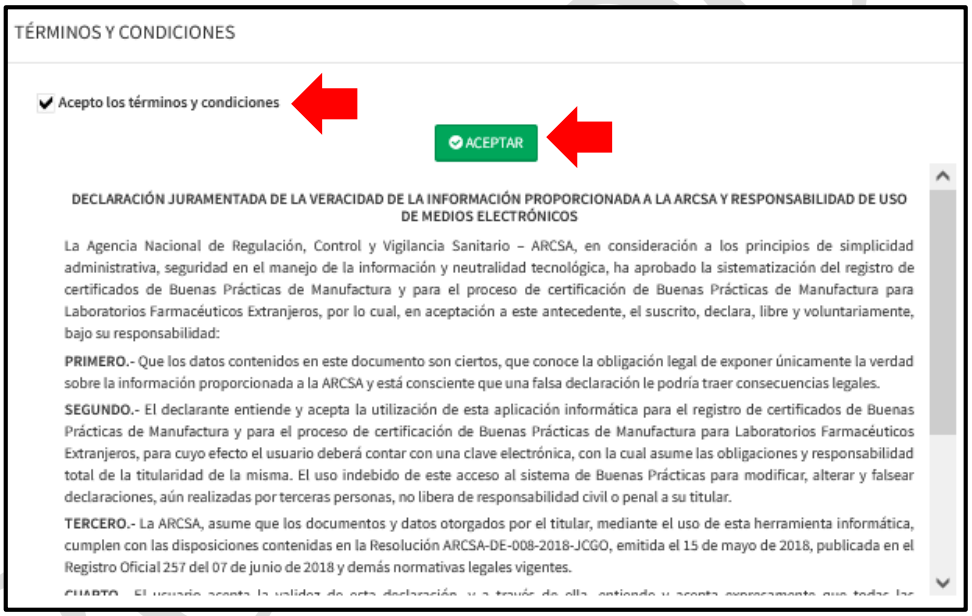



Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal: 090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

ANEXO 1

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

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




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

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

Dirección: Av. Fran
Parque Samanes - bl
Teléfono: +593-4 37
www.controlsanitario

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

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

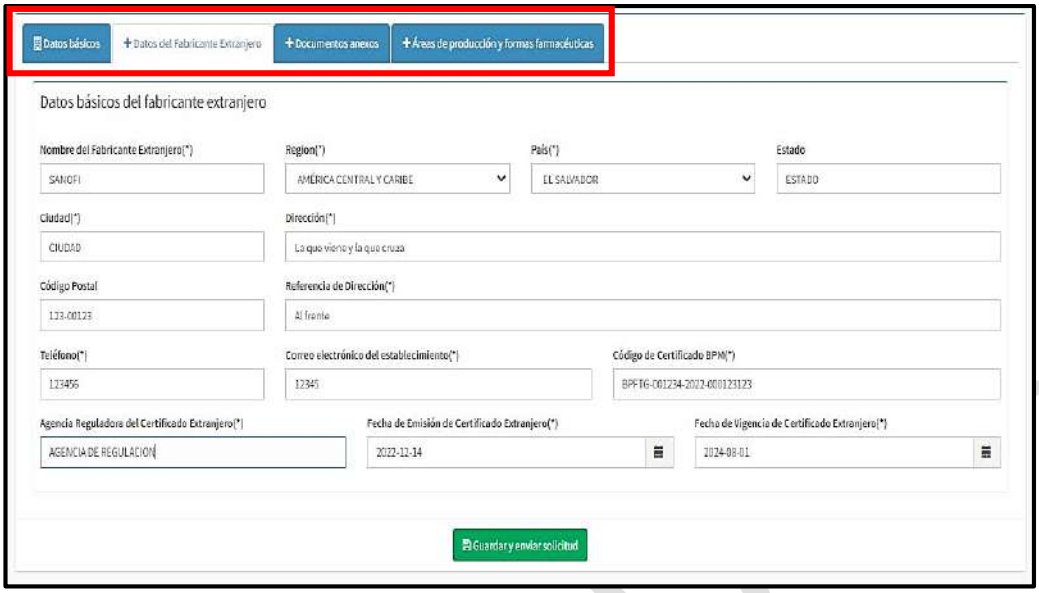
> **NOTA 14:** El regulado debe verificar que toda la información correspondiente a "**Datos básicos**" esté correcta, antes de dar clic en "**Continuar**", en virtud que posteriormente no podrá editarse dicha información.

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

BORRADOR



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




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

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

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

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

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

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



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

EL NUEVO ECUADOR

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

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

- Listado de países donde se comercializa el producto, que incluya el número de registro sanitario y nombre del producto en el país donde se comercializa el mismo, añadiendo a Ecuador. (**Formato 6**. Países donde se comercializan el o los productos - FE-B.3.2.3-LF-02-06);
- Otros certificados de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigentes emitidos por Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o de Referencia Regional, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con los mismos; y,
- Documento de respaldo donde justifique los cambios solicitados para la modificación requerida, según corresponda.

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

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



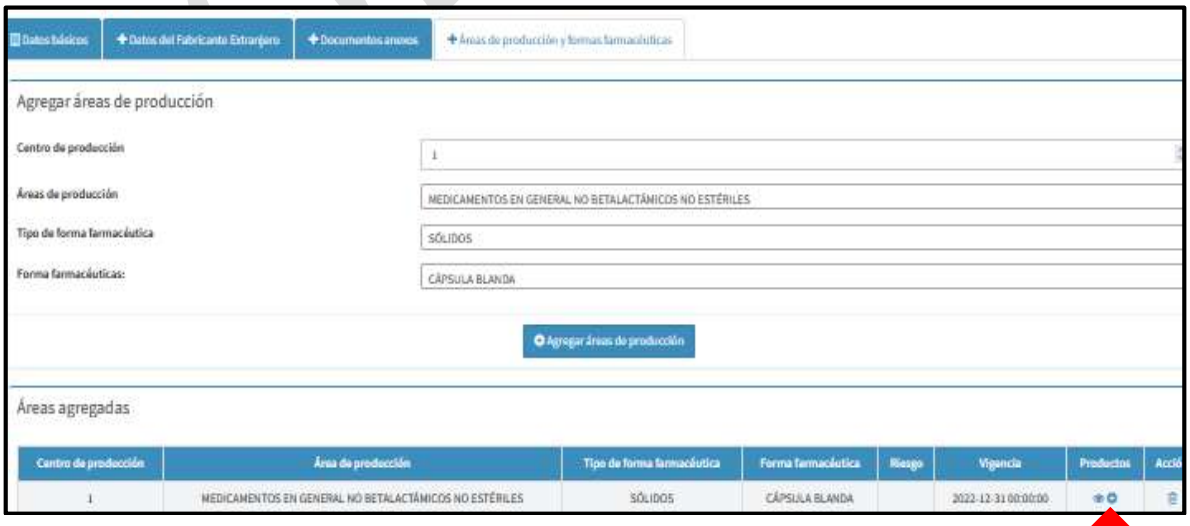
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:** 090703 / Guayaquil - Ecuador
**Teléfono:** +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

EL NUEVO ECUADOR

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

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

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






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

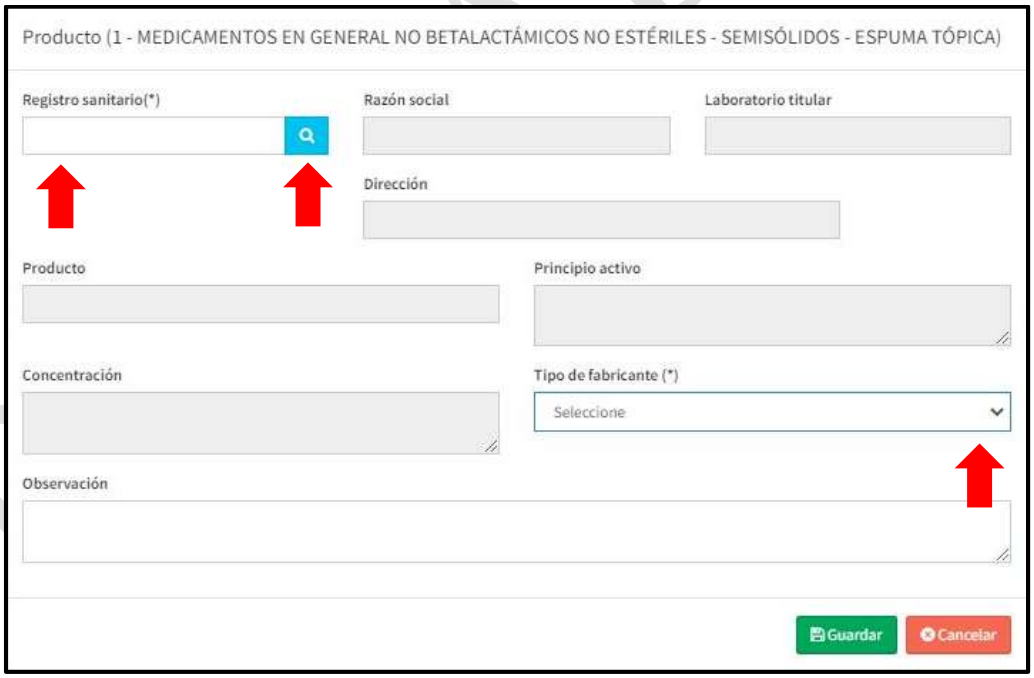
EL NUEVO ECUADOR

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

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

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

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

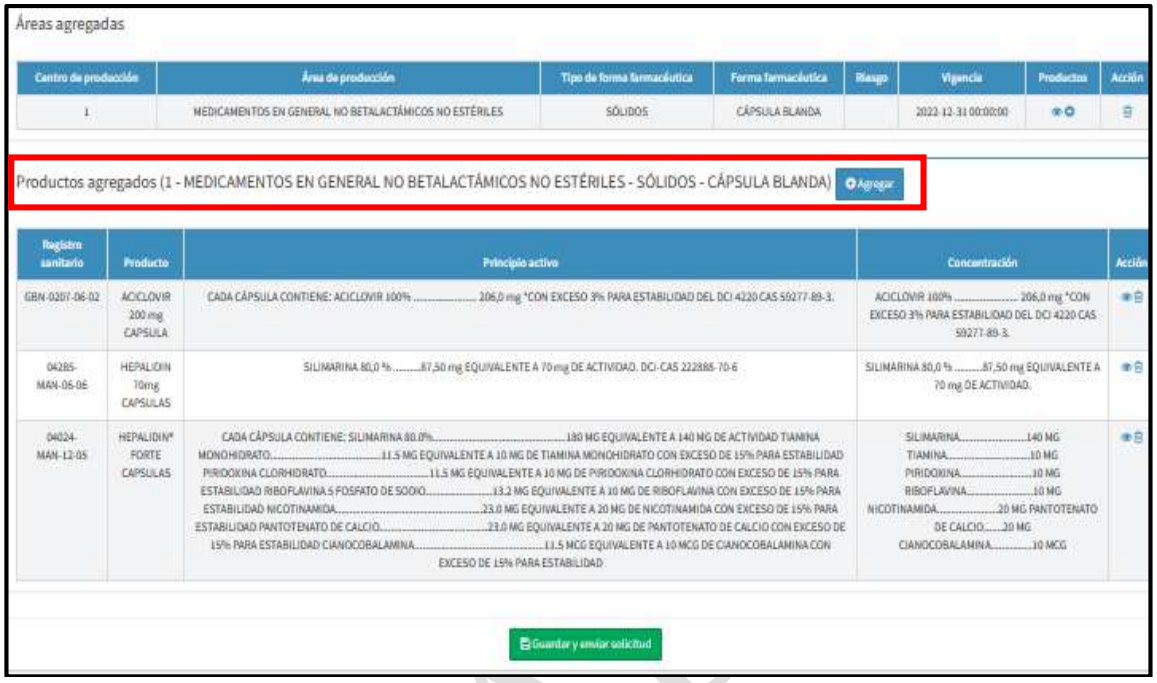



En la sección "**Productos agregados**", se visualizarán los productos agregados en cada área de producción, tipo de forma farmacéutica y formas farmacéuticas.



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

EL NUEVO ECUADOR



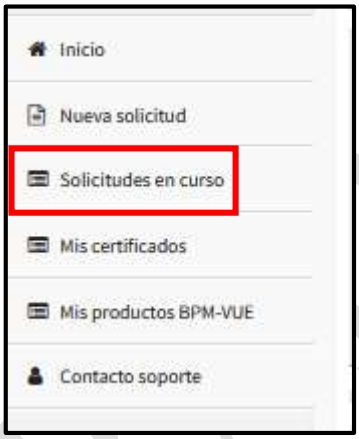

**h.** Una vez ingresada la información en todos los campos requeridos de las pestañas indicadas, el usuario debe dar clic en la opción "**Guardar y enviar solicitud**", enseguida se desplegará un mensaje "**¿Está seguro de realizar esta operación?**". De ser afirmativa la respuesta, seleccionar "**Confirmar**"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

BORRADOR



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

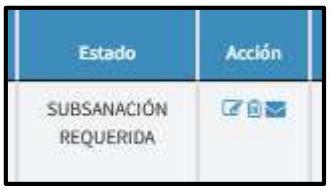
**i.** El usuario puede revisar el estado de su solicitud en la barra de inicio, haciendo clic en la opción "**Solicitudes en curso**". Se visualizará el estado de la solicitud como "**REGISTRADO**".



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

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

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



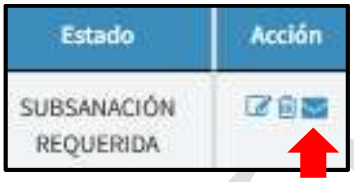

BORRADOR

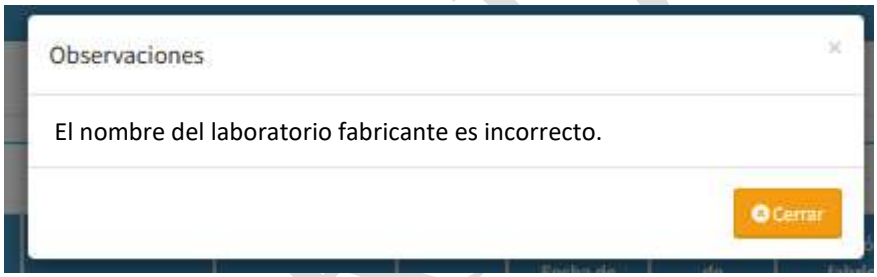


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:** 090703 / Guayaquil - Ecuador
**Teléfono:** +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

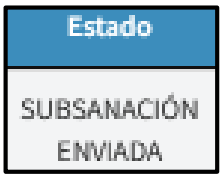
> **NOTA 19:** Recuerde que tiene un término de sesenta (60) días para rectificar la información; y un máximo de dos subsanaciones, cada una de sesenta (60) días término. Si transcurrido este tiempo la documentación o información continua incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las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

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




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




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

BORRADOR



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

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

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

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

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

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

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



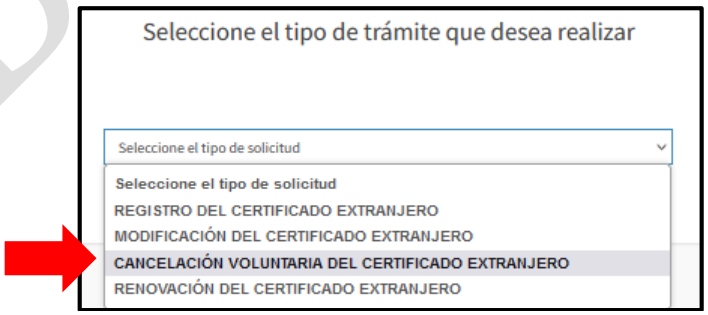
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 **Código postal:** 090703 / Guayaquil - Ecuador
**Teléfono:** +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

EL NUEVO ECUADOR

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

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

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






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

EL NUEVO ECUADOR

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

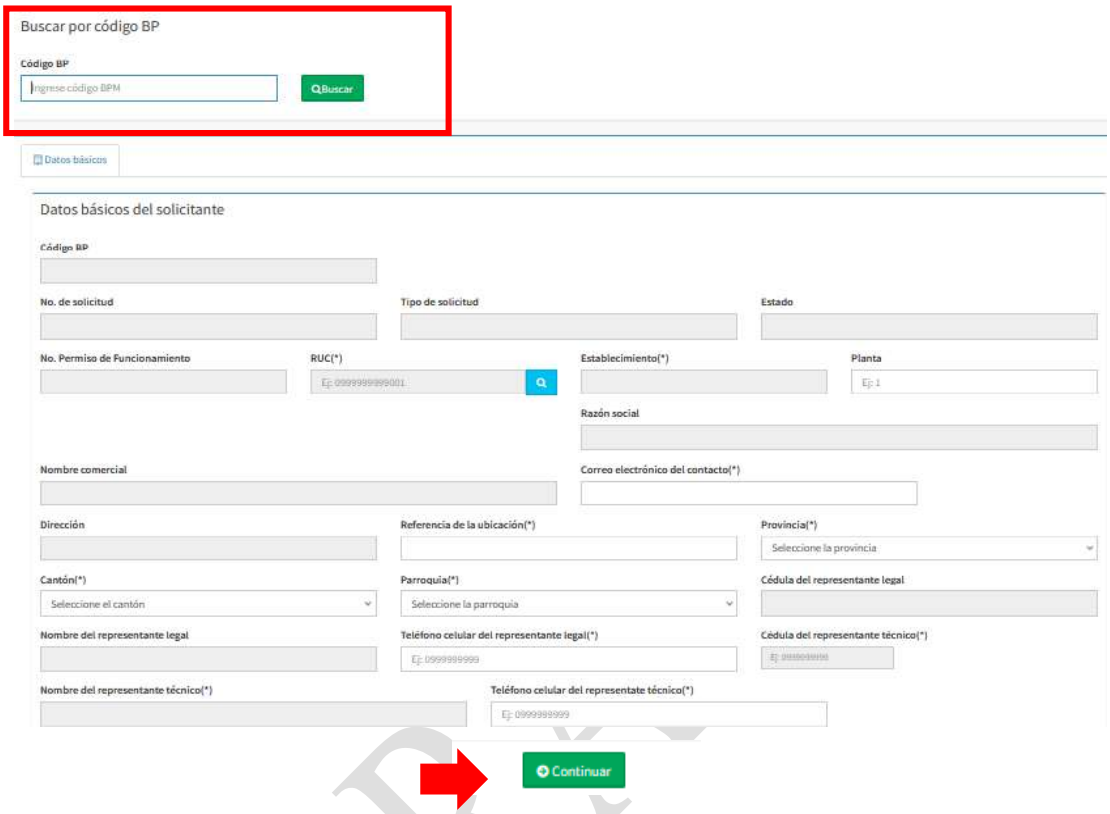
**f.** Al aceptar los términos y condiciones, aparecerá la siguiente pantalla, en la sección "**Código BP**" el usuario debe ingresar el **código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero o del CPF emitido por la ARCSA que requiere cancelar voluntariamente**, y seleccionar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

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



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

EL NUEVO ECUADOR



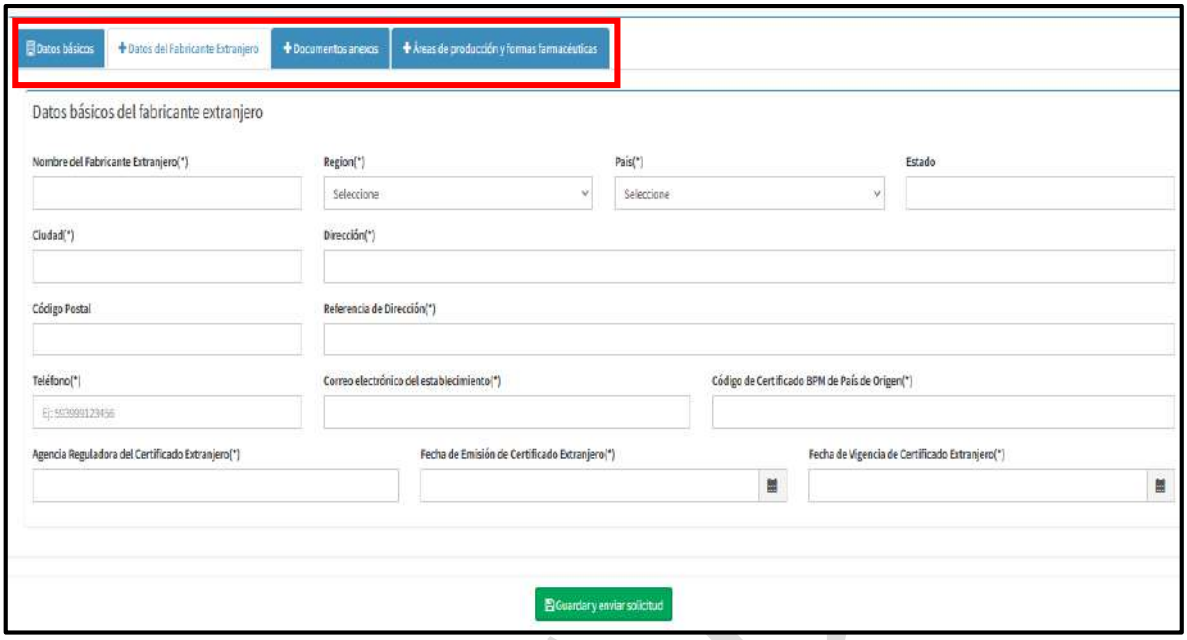

**g.** Al dar clic en "**Continuar**", se habilitarán las pestañas "**Datos del Fabricante Extranjero**", "**Documentos Anexos**" y "**Áreas de producción y formas farmacéuticas**".

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

BORRADOR



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




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

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

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

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

BORRADOR



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

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

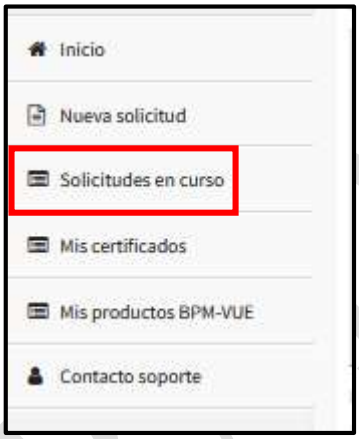
**h.** El usuario debe dar clic en la opción "**Guardar y enviar solicitud**", enseguida se desplegará un mensaje "**¿Está seguro de realizar esta operación?**". De ser afirmativa la respuesta, seleccionar "**Confirmar**" y finalmente aparecerá el mensaje "**El proceso se realizó exitosamente**".

BORRADOR



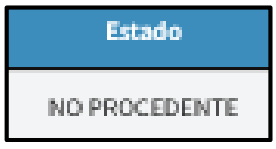
Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal: 090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

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



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

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

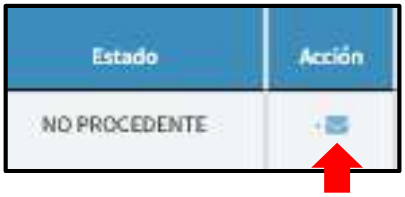



BORRADOR

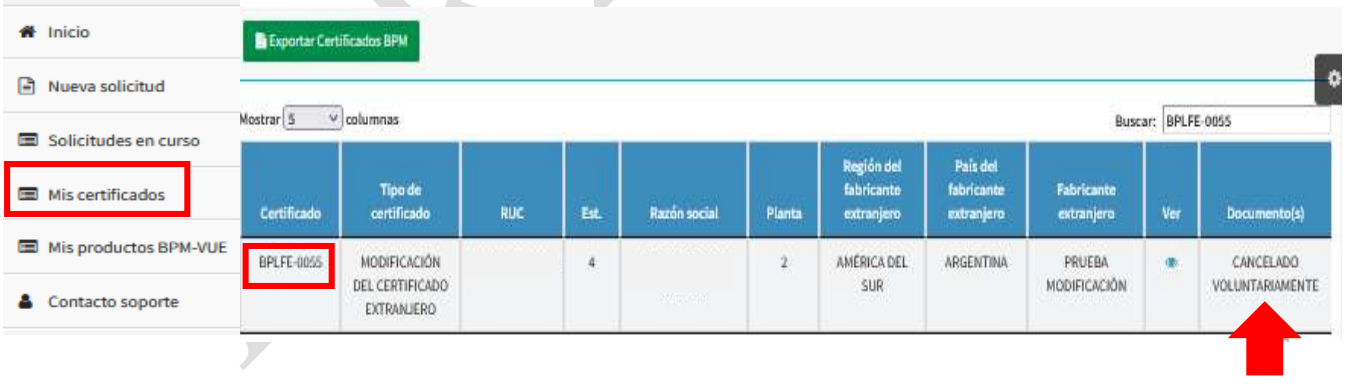


Dirección: Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Parque Samanes - blq. 5 Código postal: 090703 / Guayaquil - Ecuador
Teléfono: +593-4 372-7440
www.controlsanitario.gob.ec

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



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




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



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

Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

# ANEXO 2: Guía Externa

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

**Versión [5.0]**

**Julio, 2025**

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

EL NUEVO ECUADOR

ANEXO 2

GUÍA EXTERNA: REQUISITOS Y PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DE LA CERTIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS EXTRANJEROS EMITIDA POR LA ARCSA.

**CONTENIDO**

1. OBJETIVO ..... 2

2. PASOS A SEGUIR ..... 2

2.1. Obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros (como resultado del proceso de vigilancia y control posregistro) ..... 2

2.2. Obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros de forma voluntaria ..... 5

2.3. Renovación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros ..... 7

2.4. Modificación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros ..... 11

2.5. Auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero ..... 14

2.6. Cancelación voluntaria del certificado de BPM otorgado por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero ..... 16

BORRADOR



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

## 1. OBJETIVO

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

## 2. PASOS A SEGUIR

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

El titular del registro sanitario debe seguir los siguientes pasos:

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

2.1.2. Llenar el formulario de solicitud de Certificación de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros (Formato 7), indicando las líneas que requiere certificar;

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

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

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

BORRADOR



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

se elaboran en dicha línea (**Formato 1. Listado de medicamentos que elabora el laboratorio farmacéutico FE-B.3.2.3-LF-02-01**);

i. Nombre y datos generales del representante legal, responsable sanitario o persona que se designe por parte del establecimiento solicitante para atender la inspección por certificación de Buenas Prácticas de Manufactura;
j. Organigrama general del laboratorio farmacéutico, organigrama del departamento de producción y organigrama del departamento de calidad, indicando las líneas de reporte;
k. Planos del establecimiento y de las áreas de producción;
l. Diagramas de flujo del o los procesos de fabricación;
m. Archivo Maestro del Laboratorio Farmacéutico, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico. (Ver Anexo 3. Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación);
n. Resumen general del sistema de calidad incluyendo validación y calificación;
o. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del director técnico o su equivalente (**Guías de verificación correspondientes al tipo de productos que fabrica: FE-B.3.2.3-LF-02-02; FE-B.3.2.3-LF-02-03; FE-B.3.2.3-LF-02-04**); e,
p. Información de los dos (2) últimos reportes de revisión anual de los productos a verificar, indicando concretamente: lotes fabricados, lotes rechazados (indicando motivos), lotes liberados que fueron sujetos a investigación, conclusión y acciones realizadas, número de lotes reprocesados, quejas, devoluciones y retiro de productos en el mercado, así como conclusiones del reporte.

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

BORRADOR


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

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

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

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

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

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

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

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

BORRADOR


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

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

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

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

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

a. Nombramiento del representante legal del laboratorio farmacéutico o su equivalente;
b. Nombre y número del documento de identidad del director técnico o su equivalente del laboratorio farmacéutico;
c. Nombre y datos generales del establecimiento solicitante incluyendo el correo electrónico del mismo, adicionalmente los datos generales del laboratorio farmacéutico extranjero incluyendo su correo electrónico y la autorización de éste;
d. Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
e. Nombre del producto para el cual solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura;
f. Nombre y domicilio completo del o los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación del producto;
g. Descripción del proceso que se lleva a cabo en cada uno de los establecimientos involucrados en la fabricación del producto;
h. Línea de fabricación según forma farmacéutica para la cual solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura, así como listado y descripción de productos que se elaboran en dicha línea (**Formato 1. Listado de medicamentos que elabora el laboratorio farmacéutico FE-B.3.2.3-LF-02-01**);
i. Nombre y datos generales del representante legal, responsable sanitario o persona que se designe por parte del establecimiento solicitante para atender la inspección por certificación de Buenas Prácticas de Manufactura;

BORRADOR


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

j. Organigrama general del laboratorio farmacéutico, organigrama del departamento de producción y organigrama del departamento de calidad, indicando las líneas de reporte;
k. Planos del establecimiento y de las áreas de producción;
l. Diagramas de flujo del o los procesos de fabricación;
m. Archivo Maestro del Laboratorio Farmacéutico, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico. (Ver Anexo 3. Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación);
n. Resumen general del sistema de calidad incluyendo validación y calificación;
o. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del director técnico o su equivalente (**Guías de verificación correspondientes al tipo de productos que fabrica: FE-B.3.2.3-LF-02-02; FE-B.3.2.3-LF-02-03; FE-B.3.2.3-LF-02-04**); e,
p. Información de los dos (2) últimos reportes de revisión anual de los productos a verificar, indicando concretamente: lotes fabricados, lotes rechazados (indicando motivos), lotes liberados que fueron sujetos a investigación, conclusión y acciones realizadas, número de lotes reprocesados, quejas, devoluciones y retiro de productos en el mercado, así como conclusiones del reporte.

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

BORRADOR


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

farmacéutico extranjero, fecha que no podrá superar el plazo de seis (6) meses, contados a partir de la reunión de planificación;

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

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

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

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

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

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

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

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

BORRADOR



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

c. La carta en la cual se detalle que los requisitos inicialmente presentados para obtener la certificación de BPM no han tenido modificaciones o que las mismas fueron comunicadas y aprobadas previamente por la Agencia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BORRADOR


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

iv. Acciones correctivas abiertas propuestas como parte de la certificación de BPM.

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

2.3.4.1. Requiere inspección previa a la renovación

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

BORRADOR



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

i. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con la verificación de buenas prácticas de manufactura, en un plazo de tres (3) meses contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría, la Agencia emitirá al regulado el certificado de BPM renovado para el laboratorio farmacéutico extranjero, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto.

2.3.4.2. No requiere inspección previa a la renovación

a. La Agencia emitirá la orden de pago para la renovación del certificado de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros sin inspección previa. Dentro del plazo de dos (2) meses el regulado debe realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago y orden de pago a la Agencia, a través del medio que la ARCSA establezca para el efecto.
b. En el caso que no se haya realizado el pago respectivo dentro del plazo de dos (2) meses, la ARCSA ejecutará las siguientes acciones:
    i. Dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM; e,
    ii. Iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance del requerimiento de certificación, hasta que el regulado presente todos los requisitos completos y correctos.

c. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al titular del registro sanitario; y,
d. Una vez validado el pago la ARCSA emitirá el certificado de BPM renovado para el laboratorio farmacéutico extranjero, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto.

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

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

BORRADOR


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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BORRADOR



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BORRADOR


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

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

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

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

2.4.6.1. Requiere inspección previa a la autorización de la modificación

a. La Agencia comunicará al titular del registro sanitario el requerimiento obligatorio de una inspección previa a otorgar la autorización de la modificación al laboratorio farmacéutico extranjero. El titular del registro sanitario en el plazo de dos (2) meses, contados a partir de la comunicación de requerir una inspección para autorizar la modificación, debe ingresar a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto, el formulario de solicitud de inspección y los requisitos actualizados descritos en el **numeral 2.1.3** del presente anexo;
b. La ARCSA verificará que la solicitud y los requisitos adjuntos se encuentren correctos y completos,
c. Si la solicitud y/o requisitos se encuentran incompletos o incorrectos, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifiquen las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días;
d. En el caso que las observaciones no hayan sido solventadas adecuadamente o no hayan sido resueltas en el tiempo estipulado, la ARCSA dará por cancelado el proceso de modificación de la certificación de BPM y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de modificación;
e. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago para la inspección por modificación de la certificación de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros. Dentro del plazo de dos (2) meses el regulado debe realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago y orden de pago a la Agencia, a través del medio que la ARCSA establezca para el efecto; caso

BORRADOR


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

contrario se dará por cancelado el proceso de modificación de la certificación de BPM y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de modificación;

f. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al titular del registro sanitario;
g. Si el regulado presenta el comprobante de pago de la tasa para la inspección por modificación de la certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero dentro del plazo establecido, la ARCSA realizará una reunión de planificación con el titular del registro sanitario. En la reunión de planificación se definirá con el titular del registro sanitario la fecha en la cual la ARCSA efectuará la auditoría al laboratorio farmacéutico extranjero, fecha que no podrá superar el plazo de seis (6) meses, contados a partir de la reunión de planificación;
h. Los pasos a seguir durante la auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero se detallan en **la sección 2.5** del presente anexo;
i. Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con la verificación de buenas prácticas de manufactura, en un plazo de tres (3) meses contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría, la Agencia emitirá al regulado el respectivo certificado de BPM (modificado) para el laboratorio farmacéutico extranjero, a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto.

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

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

## 2.5. Auditoría por certificación de BPM al laboratorio farmacéutico extranjero

2.5.1. En todas las inspecciones el comité auditor estará conformado por un mínimo de tres (3) y un máximo de cinco (5) funcionarios de la Agencia;
2.5.2. Durante la auditoría de certificación al laboratorio farmacéutico extranjero, el o los productos que se encuentren en el alcance del requerimiento de certificación deben encontrarse en fabricación en alguna de sus etapas;
2.5.3. El director técnico del laboratorio farmacéutico extranjero o su equivalente, debe acompañar al comité auditor durante todo el proceso de auditoría;
2.5.4. El comité auditor planificará, revisará, analizará, inspeccionará y evaluará toda la información, instalaciones, el proceso de fabricación y control de calidad de la línea de


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

BORRADOR

fabricación a certificar, conforme lo establecido en las Guías de la OMS y las guías de verificación elaboradas por la ARCSA;

2.5.5. La ARCSA inspeccionará y evaluará todas las instalaciones que afecten directa o indirectamente al proceso de fabricación, control de calidad, almacenamiento, distribución y transporte del producto terminado; en el caso de productos biológicos se podrá, adicional, inspeccionar los procesos que intervengan directa o indirectamente con la materia prima y producto semi-elaborado;

2.5.6. Si el comité auditor considera necesario evaluar otras áreas, se debe permitir el acceso a las instalaciones, información y utilización de evidencias fotográficas, audio y audiovisuales, necesarias para solventar lo establecido en las guías de verificación de la OMS. En caso que el comité auditor requiera de un traductor al castellano durante la auditoría el mismo tiene que ser proporcionado por el laboratorio farmacéutico extranjero, caso contrario no se podrá realizar la auditoría respectiva;

2.5.7. Si durante la auditoría de certificación, se encuentra uno o más "no cumplimientos", los mismos deben ser resueltos hasta la reunión de cierre de la auditoría, caso contrario se dará por culminada la auditoría y en un plazo de tres (3) meses, contados a partir de la reunión de cierre, la ARCSA evaluará el riesgo de los "no cumplimientos" evidenciados y emitirá al regulado el informe no favorable de cumplimiento de BPM a través del Sistema de Gestión Documental Quipux o de la herramienta informática que se implemente para el efecto. Paralelamente la Agencia dará por cancelado el proceso de certificación de BPM e iniciará el debido proceso administrativo para suspender los registros sanitarios de los productos que se elaboran en las líneas de fabricación que se encuentran en el alcance del requerimiento de certificación, hasta que el laboratorio farmacéutico extranjero obtenga la certificación de BPM por parte de ARCSA;

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

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

BORRADOR



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

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

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

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

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

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

**NOTA 7:** Si el titular del registro sanitario va a continuar comercializando en el Ecuador los productos que se encuentran en el alcance de la certificación de BPM que se cancelará voluntariamente, una vez que se apruebe la cancelación voluntaria debe realizar nuevamente el proceso de registro del certificado de BPM conforme lo descrito en la Guía Externa: Registro del Certificado de BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros y renovación, modificación y cancelación voluntaria de dicho registro (**Numeral 2.1 del Anexo 1 GE-B.3.2.3-LF-02-01**).

BORRADOR


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

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

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

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

BORRADOR



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

Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria

BORRADOR

# ANEXO 3: Guía de Usuario

## Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación

**Versión [1.0]**

**Julio, 2025**

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

EL NUEVO ECUADOR

**CONTENIDO**

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

BORRADOR



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

## 1. OBJETIVO

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

## 2. INFORMACIÓN REQUERIDA EN EL ARCHIVO MAESTRO

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

### 1. INFORMACIÓN GENERAL DE LA COMPAÑÍA

1.1. Nombre y Razón Social de la empresa, incluir nombre de la línea comercial en caso de ser diferente. (*Colocar como Anexo 1 Copia del Certificado de Constitución de la empresa.)*
1.2. Nombre del Representante Legal de la Empresa
1.3. Domicilio legal de la empresa y dirección real de la/s planta/s (incluir las direcciones de todas las plantas que posee la firma incluidos depósitos y laboratorios de control).
1.4. Nombre completo, cargo que ocupa, correo electrónico, número de teléfono y fax del contacto perteneciente a la empresa disponible las 24 horas, en caso de productos defectuosos o retiro del mercado.
1.5. Actividades farmacéuticas autorizadas en la/s planta/s.
1.6. Número de permiso de funcionamiento o número de licencia sanitaria del laboratorio farmacéutico extranjero.
1.7. Breve descripción de las actividades de elaboración, importación, exportación, distribución y otras actividades autorizadas por la Autoridad Sanitaria Competente y por autoridades extranjeras.
1.8. Indicar, si hubiere, listado de inspecciones de BPM realizadas en la/s planta/s en los últimos 5 años incluyendo fechas (de inicio y finalización) y nombre/país cuya Autoridad Competente ha realizado la inspección. (*Colocar como Anexo 2 Copia del certificado de BPM (GMP) vigente.)*
1.9. Otras actividades desarrolladas por la empresa.
1.10. Descripción de otras actividades no farmacéuticas desarrolladas en la planta, si las hubiera.

### 2. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DE LA EMPRESA

2.1. <u>Sistema de calidad de la empresa.</u>
2.1.1. Breve descripción del Sistema de Calidad de la empresa con referencia a los estándares utilizados.
2.1.2. Información de actividades para las cuales la empresa se haya acreditada y/o certificada; incluir fechas y contenido de las acreditaciones/certificaciones y nombres de los organismos de acreditación/certificación.
2.1.3. Responsabilidades del área de Garantía/Aseguramiento de la Calidad. Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de calidad, incluyendo a la alta gerencia.
2.2. <u>Liberación de productos terminados.</u>

BORRADOR


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

2.2.1. Descripción detallada de los requerimientos de calificación (experiencia educativa y laboral) del/los Responsable(s) Técnico(s)/Persona(s) Autorizada(s) responsable de la aprobación y liberación de los productos al mercado.
2.2.2. Descripción General del procedimiento de aprobación y liberación de lotes.
2.2.3. Rol desempeñado por Director Técnico o su equivalente, Jefe de Aseguramiento de calidad, Jefe de Control de Calidad y Jefe de Producción, en relación con la cuarentena y la liberación de productos terminados y en la evaluación del cumplimiento del Registro Sanitario.
2.2.4. En caso de que estén involucrados varios Responsables Técnicos/Personas Autorizadas describir los acuerdos entre ellos.
2.2.5. Declarar si entre las estrategias de control empleadas se incluyen Tecnologías de Análisis en Proceso (PAT) y/o Liberación en Tiempo Real o Liberación Paramétrica. *(Anexo 3 Listado detallado de productos que requieren liberación especial, liberación paramétrica con la respectiva descripción de los procedimientos empleados.)*
2.3. Gestión de proveedores y terceros contratados (Proveedores de servicios y/o sistemas, elaboradores de materiales de partida y otros).
2.3.1. Breve descripción de la cadena de suministro y del programa de auditorías externas.
2.3.2. Breve descripción de los sistemas de calidad utilizados para calificar a los contratados, elaboradores y/o proveedores de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y otros elaboradores/ proveedores de materiales críticos (ej.: excipientes, materiales impresos, envases primarios, entre otros).
2.3.3. Descripción de los recaudos para evitar la introducción de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) en la elaboración de productos.
2.3.4. Descripción de las medidas adoptadas cuando se sospecha o se identifican productos, graneles, ingredientes farmacéuticos activos o excipientes fraudulentos o falsificados.
2.3.5. Describir las actividades contratadas de asistencia científica, analítica o técnica en relación a producción y análisis.
2.3.6. Listado de proveedores y terceristas contratados para fabricación (incluye acondicionamiento) y/o control, especificando para cada caso razón social, dirección, persona de contacto, número de teléfono, correo electrónico, número de fax y detalle de las actividades contratadas.
2.3.7. Breve resumen de las responsabilidades compartidas entre el contratante y el contratado con respecto al cumplimiento del Registro Sanitario (si no se ha incluido ya en el punto 2.2).
2.4. Gestión de Riesgos para la Calidad (GRC).
2.4.1. Breve descripción de las metodologías de gestión de riesgos para la calidad utilizadas por la empresa. Descripción de las responsabilidades.
2.4.2. Alcance y objetivo en GRC incluyendo breve descripción de cualquier actividad que se realice ya sea a nivel local, así como a nivel corporativo, cuando corresponda.
2.5. Revisión de la Calidad de Productos
2.5.1. Breve descripción de las metodologías utilizadas.

**3. PERSONAL**

3.1. Organigrama. *(Colocar como Anexo 4 el organigrama de la empresa incluyendo Garantía/Aseguramiento de Calidad, producción, control de calidad, depósitos/distribución, ingeniería/mantenimiento y demás áreas relacionadas. Incluir cargos jerárquicos, el/los Responsable/s Técnico/s, y Persona/s Autorizada/s. En cada*

BORRADOR


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

*caso indicar el número total de empleados discriminando número de profesionales, técnicos, operarios calificados y operarios comprometidos en gestión de calidad, producción, control de calidad, almacenamiento y distribución respectivamente. Consignar los nombres de Jefes o Gerentes de cada área y supervisores solamente.)*

3.2. Describir para el Personal Clave, experiencia y responsabilidades.

3.3. Descripción de horario/turnos de trabajo.

**4. INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO**

4.1. Instalaciones.

4.1.1. Breve descripción de la/s planta/s; superficie (cubierta y total) del sitio y lista de edificios. En caso de utilizarse diferentes edificios para la producción destinada a diferentes mercados, identificarlos e indicarlo. Consignar además antigüedad edilicia, ubicación y descripción de los alrededores (ej.: zona industrial, residencial, parque industrial, proximidad de otras industrias, entre otros).

4.1.2. Lay out sencillo de las áreas productivas con indicación de la escala (no se requieren planos de estructura o de ingeniería).

4.1.3. Adjuntar diagramas de circulación de personal y materiales en la planta. Indicar las actividades realizadas en cada área (ej.: mezclado, llenado, almacenamiento, empaque, control de calidad, etc.) y en el caso de áreas clasificadas indicar su clasificación y los diferenciales de presión respecto de áreas adyacentes.

4.1.4. Adjuntar diagramas de flujo de depósitos y áreas de almacenamiento, destacando las áreas especiales para el almacenamiento y manipulación de materiales altamente tóxicos, peligrosos y/o materiales sensibilizantes.

4.1.5. Breve descripción de depósitos, áreas de almacenamiento y/o condiciones de almacenamiento específicas, si corresponde, mencionar áreas donde se almacenen sustancias y medicamentos sujetos fiscalización si correspondiera.

4.1.6. Breve descripción de los sistemas de tratamiento de aire (HVAC): indicar requerimientos del suministro de aire, temperatura, humedad, diferenciales de presión, tasas de recambio de aire y la política de recirculación del aire (%) debidamente justificados. Se deberá dar más detalles en el caso de áreas críticas (áreas controladas con potencial riesgo de contaminación) o para áreas especiales destinadas por ejemplo a productos tóxicos, potentes, sensibilizantes, etc.

4.1.7. Breve Descripción del/los sistema/s de tratamiento/s y distribución de agua. Describir la calidad de agua producida. (*Colocar como anexo 5 lay out del/los sistema/s de tratamiento y distribución de agua indicando puntos de muestreo*). En el caso de sistemas con almacenamiento de agua y recirculación debe indicarse la temperatura de recirculación, mantenimiento y la temperatura en el punto de retorno.

4.1.8. Breve descripción de otros servicios relevantes, como vapor, vapor limpio, aire comprimido, nitrógeno, etc.

4.2. Equipos. *(Colocar como Anexo 6 listado de equipos más relevantes de producción y del laboratorio de control de calidad indicando los instrumentos / componentes críticos, y fecha de la última calificación)*

4.2.1. Descripción del sistema de mantenimiento preventivo, responsabilidades y registro.

4.2.2. Breve descripción de la política general de la empresa para calificaciones, validaciones y calibraciones.

BORRADOR


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

4.2.3. Limpieza y Sanitización: Breve descripción del/los método/s de limpieza y sanitización de superficies en contacto con producto (ej.: Limpieza manual, limpieza automática in situ, etc.).
4.2.4. Política de validación de la limpieza de la compañía y métodos de evaluación para comprobar la eficacia de la misma.
4.2.5. Agentes de limpieza y calidad del agua empleada en la limpieza.
4.2.6. Sistemas informáticos críticos para las BPM (GMP). Breve descripción de los sistemas informáticos críticos para las BPM (GMP) (excluyendo los PLCs, Programmable Logic Controllers), si aplica, y política de validación de los sistemas informáticos, si aplica.

**5. DOCUMENTACIÓN**

5.1. Descripción del sistema de documentación de la empresa (ej.: electrónico, manual).
5.2. Cuando los documentos y registros se almacenan en archivos fuera la planta, (incluyendo datos de farmacovigilancia, si es aplicable): Listado de los tipos de documentos/registros; Nombre y dirección del sitio de almacenamiento y estimado de recuperación de los documentos archivados fuera de la instalación.
5.3. Breve descripción de los sistemas de preparación, revisión, liberación, distribución, control y archivo de los documentos. *(Colocar como anexo 7 listado de procedimientos de trabajos generales y específicos.)*

**6. PRODUCCIÓN**

6.1. Tipo de productos elaborados incluyendo:
- listado de formas farmacéuticas tanto para productos de uso en humanos como veterinarios (en caso de corresponder) que son elaborados en el sitio. *(Colocar como anexo 8 listado de Productos)*
- listado de formas farmacéuticas de productos medicinales de investigación elaborados en el sitio para ensayos clínicos y en caso de ser en áreas diferentes a las de elaboración con fines comerciales, suministrar información de dichas áreas productivas y del personal involucrado.

6.2. Listar las sustancias tóxicas, peligrosas, y sujetas a fiscalización manejadas (por ejemplo, con una alta actividad farmacológica y/o con propiedades sensibilizantes).
6.3. Tipo de productos elaborados en instalaciones dedicadas, áreas segregadas o por campaña, si corresponde.
6.4. Aplicación de Tecnología Analítica de Proceso (PAT), si correspondiera: mencionar la aplicación de cualquier tecnología relevante y los sistemas computarizados asociados.
6.5. <u>Validación de procesos.</u>
6.5.1. Breve descripción de cada una de las líneas productivas.
6.5.2. Breve descripción de la política de validación de procesos de elaboración de productos.
6.5.3. Política de reproceso o retrabajo.
6.6. <u>Gestión de materiales y almacenamiento.</u>
6.6.1. Procedimiento de manejo de materias primas, materiales de envase y empaque, materiales semielaborados y a granel y productos terminados incluidos el muestreo, la cuarentena, la liberación y almacenamiento. Descripción del sistema empleado

BORRADOR


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

para el almacenamiento y control de existencias de insumos y productos (físico o por sistema informático).

6.6.2. Procedimientos para el manejo de materiales y productos rechazados.

## 7. CONTROL DE CALIDAD

Descripción de las actividades de Control de Calidad llevadas a cabo en la/s planta/s respecto a ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos.

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

8.1. Distribución.

8.1.1. Indicar si existe otra/s empresa/s involucrada/s en la distribución de los productos y de qué tipo de empresa se trata (distribuidoras, droguerías, titulares de licencia de fabricación de productos); indicar la dirección de las empresas hacia las cuales los productos son enviados.

8.1.2. Descripción del sistema utilizado para verificar que cada comprador/destinatario cuenta con el derecho legal de recibir productos medicinales del productor.

8.1.3. Breve descripción de los controles efectuados durante el tránsito, por ejemplo, monitoreo y control de temperatura.

8.1.4. Describir el sistema de trazabilidad de los registros de distribución completa de un lote desde la empresa hasta los clientes y la evaluación de la efectividad de dicho sistema.

8.1.5. Describir las medidas adoptadas para evitar que los productos ingresen en la cadena de suministro ilegal.

8.2. Reclamos, defectos de calidad y retiro de productos: Breve descripción de los sistemas para el manejo de quejas/reclamos, defectos de productos y retiro de productos del mercado.

## 9. AUTOINSPECCIONES

Breve descripción del sistema de autoinspección, enfocado en los criterios usados para seleccionar las áreas que se someten a autoinspección, disposiciones prácticas y actividades de seguimiento.

## 10. ANEXOS

**Anexo 1.-** Copia del Certificado de Constitución de la empresa.
**Anexo 2.-** Copia del certificado de BPM (GMP) vigente.
**Anexo 3.-** Listado detallado de productos que requieren liberación especial, liberación paramétrica con la respectiva descripción de los procedimientos empleados.
**Anexo 4.-** Organigrama de la empresa.
**Anexo 5.-** Lay out del/los sistema/s de tratamiento y distribución de agua indicando puntos de muestreo).
**Anexo 6.-** Listado de equipos más relevantes de producción y del laboratorio de control de calidad indicando los instrumentos / componentes críticos, y fecha de la última calificación

BORRADOR


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

**Anexo 7.-** Listado de procedimientos de trabajos generales y específicos
**Anexo 8.-** Listado de Productos.

BORRADOR


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

FORMATO 1

LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

| Forma Farmacéutica | Nombre del Producto | Principio Activo | Concentración del Principio Activo | Presentación | Nro. Registro Sanitario | Vigencia del Registro sanitario | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | **Medicamentos Betalactámicos - cefalosporínicos estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **2** | **Medicamentos Betalactámicos - Cefalosporínicos No estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **3** | **Medicamentos Betalactámicos - penicilínicos estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

FORMATO 1

LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **4** | **Medicamentos Betalactámicos - penicilínicos No estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **5** | **Medicamentos Betalactámicos - no Penicilínicos estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **6** | **Medicamentos Betalactámicos - no Penicilínicos no estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

BORRADOR

FORMATO 1

LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **7** | **Medicamentos en General estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **8** | **Medicamentos en General No estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **9** | **Citostáticos estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

BORRADOR

FORMATO 1

LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **10** | **Citostáticos No estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **11** | **Citotóxicos estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **12** | **Citotóxicos No estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

BORRADOR

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **13** | **Hormonas estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **14** | **Hormonas No estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **15** | **Inmunosupresores estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

BORRADOR

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **16** | **Inmunosupresores No estériles** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **17** | **Preparaciones Biológicas (Probióticos)** | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

BORRADOR

FORMATO 1

LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE ELABORA EL LABORATORIO FARMACÉUTICO

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

**FIRMAS DE RESPONSABLES**

F) _____

Firma del Representante Legal

Nombre: _____

N° de identificación: _____

F) _____

Firma del Director Técnico (Equivalente)

Nombre: _____

N° de identificación: _____

BORRADOR

**FORMATO 2**

| Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria | AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA | CÓDIGO: | FE-B.3.2.3-LF-02-02 |
|---|---|---|---|
| | GUÍA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS | F.REVISIÓN: | dic.-2022 |
| | | VERSIÓN NRO.: | 2.0 |

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

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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **2.5** | ¿Las Instrucciones y procedimientos escritos son claros y son específicamente aplicables a las instalaciones previstas? | | | |
| **2.6** | ¿Los operadores están capacitados para llevar a cabo los procedimientos correctamente? | | | |
| **2.7** | ¿Los registros (de forma manual y/o mediante instrumentos) se realizan durante la fabricación y demuestran que han sido tomadas todas las medidas exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas y que la cantidad y calidad del producto son los esperados? | | | |
| | ¿Cualquier desviación significativa es registrada íntegramente y es investigada? | | | |
| **2.8** | ¿Son generados y conservados registros de la fabricación y distribución de cada lote, y estos contienen información que permiten trazar la historia completa. | | | |
| | ¿Estos registros son conservados en forma clara y accesible? | | | |
| **2.9** | ¿Las condiciones de almacenamiento y distribución de los productos permiten mantener su calidad? | | | |
| **2.10** | ¿Se encuentra implementado un sistema para retirar del mercado cualquier lote del producto? | | | |
| **2.11** | ¿Las quejas sobre los productos comercializados, son examinadas, son investigadas las causas de los defectos de calidad objeto de las mismas y son tomadas las medidas pertinentes respecto a los productos defectuosos para prevenir la recurrencia? | | | |
| **3** | **SANEAMIENTO E HIGIENE** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **3.1** | ¿El alcance del saneamiento e higiene cubre: personal instalaciones, equipos e instrumentos, materiales de producción y envases, productos de limpieza y desinfección, y todo lo que pudiera convertirse en una fuente de contaminación para el producto? | | | |
| | ¿Son eliminadas las fuentes potenciales de contaminación a través de un programa integrado de saneamiento e higiene? | | | |
| **4** | **CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **4.1** | ¿La compañía farmacéutica ha identificado qué trabajos de calificación y de validación son necesarios para demostrar que los aspectos críticos de su operación están controlados? | | | |
| **4.2** | ¿Están claramente definidos y documentados en un plan maestro de validaciones los elementos clave del programa de calificación y validación del establecimiento? | | | |
| **4.3** | ¿La Calificación y la validación demuestran y proporcionan evidencia documentada? | | | |
| **4.3.1** | ¿Están documentados los protocolos y reportes para la calificación de diseño de: las instalaciones locativas, los sistemas de apoyo crítico, los equipos y los procesos? | | | |

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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **4.12** | ¿Las metodologías analíticas (fisicoquímicas y microbiológicas) se encuentran validadas y/o verificadas en caso que estas se encuentren en las farmacopeas oficiales vigentes? | | | |
| **5** | **QUEJAS Y RECLAMOS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **5.1** | ¿Está documentado e implementado un procedimiento para la revisión de las quejas y otra información relativa a los productos potencialmente defectuosos y son tomadas las acciones correctivas? | | | |
| **5.2** | ¿Está designada una persona responsable de manejar las quejas, y es quien decide las medidas a tomar, junto con personal de apoyo suficiente para que le asista?. | | | |
| **5.3** | ¿Si esta persona es diferente de la persona autorizada, esta última está al tanto de cualquier denuncia, investigación o retiro de producto del mercado? | | | |
| **5.4** | ¿Existen procedimientos escritos que describen las medidas a ser tomadas, incluida la necesidad de considerar el retiro de producto del mercado, en el caso de una denuncia relativa a un posible defecto del producto? | | | |
| **5.5** | ¿La investigación de la queja puede contemplar si esta es debida o causada por falsificación? | | | |
| **5.6** | ¿Cualquier queja relativa a un defecto del producto es registrada con todos los detalles originales y completamente investigada y la persona responsable del control de calidad es normalmente involucrada en la revisión de este tipo de investigaciones? | | | |
| **5.7** | ¿Si se descubre un producto defectuoso o se sospecha de un lote, la revisión e investigación es extendida a otros lotes que pudieran contener producto reprocesado del lote defectuoso? | | | |
| **5.8** | ¿En caso de ser necesario, las medidas de seguimiento incluyen el retiro del producto del mercado? | | | |
| **5.9** | ¿Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como consecuencia de una queja son registradas y referenciadas a los registros de manufactura de los lotes correspondientes? | | | |
| **5.10** | ¿Los registros de las quejas son revisados periódicamente para detectar cualquier indicación de problemas específicos o recurrentes, que requieran atención y que pudieran justificar la retirada de los productos del mercado? | | | |
| **5.11** | ¿Las autoridades competentes son informadas de las acciones consideradas frente a una posible falla de manufactura, deterioro del producto, la falsificación o cualquier problema crítico de calidad con un producto? | | | |
| **6** | **PRODUCTOS RETIRADOS DEL MERCADO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **6.1** | ¿Existe un sistema para retirar del mercado los productos que se sabe o se sospecha que son defectuosos, con prontitud y eficacia? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **6.2** | ¿La persona autorizada es responsable por la ejecución y coordinación del retiro del producto? | | | |
| | ¿Se cuenta con personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro de producto con el apropiado grado de urgencia? | | | |
| **6.3** | ¿Existen procedimientos escritos y evidencias de cualquier actividad de retiro de producto, y la revisión y actualización periódica de dichos documentos y evidencias? | | | |
| | ¿Las operaciones de retiro son iniciadas de inmediato hasta el nivel requerido en la cadena de distribución? | | | |
| **6.4** | ¿Los procedimientos escritos de retiro incluyen instrucciones para almacenar productos retirados del mercado en un área separada y segura mientras se decide su destino? | | | |
| **6.5** | ¿Todas las autoridades competentes de todos los países a los que un determinado producto se ha distribuido, son informadas de inmediato de cualquier intención de retirar el producto, ya que es, o se sospecha que es defectuoso? | | | |
| **6.6** | ¿Los registros de distribución están fácilmente disponibles para la persona autorizada y contienen información suficiente sobre los mayoristas y los clientes a quienes fue suministrado el producto directamente (incluyendo los productos exportados, quienes han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas) para permitir una recuperación efectiva? | | | |
| **6.7** | ¿El progreso del proceso de retiro de producto del mercado es monitoreado y registrado? | | | |
| | ¿Los registros incluyen la disposición del producto, y se emite un informe final que incluye la conciliación entre las cantidades de los productos entregadas y recuperadas? | | | |
| **6.8** | ¿La eficacia de las medidas a tomar para el retiro es probada y evaluada periódicamente? | | | |
| **7** | **PRODUCCIÓN POR CONTRATO Y ANÁLISIS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **Generalidades** | | | | |
| **7.1** | ¿El contrato de producción y análisis está correctamente definido, acordado y controlado con el fin de evitar malentendidos que pudieran resultar en un producto o trabajo o Análisis de calidad insatisfactoria? | | | |
| **7.2** | ¿Todos los arreglos para la fabricación y el análisis por contrato, incluyendo cualquier propuesta de cambio en las disposiciones técnicas o de otro tipo, son concordantes con la autorización de comercialización del producto en cuestión? | | | |
| **7.3** | ¿El contrato permite que el contratante audite las instalaciones del contratista? | | | |
| **7.4** | ¿En el caso de análisis por contrato, la aprobación final para la liberación está a cargo de la persona autorizada del contratante o del contratista? | | | |
| **EL CONTRATANTE** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **7.5** | ¿El contratante posee evidencias de evaluación de la competencia del contratista para llevar a cabo el trabajo o pruebas requeridas, para la aprobación de las actividades del contrato; el contratista está obligado a aplicar los principios de BPM Y BPL descritos en esta guía y dicho cumplimiento es verificado por el contratante? | | | |
| **7.6** | ¿Existen evidencias en cuanto a que el contratante provee al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente las operaciones contratadas, de acuerdo con la autorización de comercialización y cualquier otro requisito legal? | | | |
| **7.7** | ¿Existen soportes en cuanto a que el contratante se asegura que el contratista esté al tanto de los problemas asociados con el producto, trabajo o pruebas que pudieran representar un peligro para las instalaciones, equipo, personal, otros materiales u otros productos? | | | |
| **EL CONTRATISTA** | | | | |
| **7.8** | ¿El contratante evalúa los registros entregados por el contratista en cuanto a que todos los productos procesados y materiales entregados por el contratista cumplen con sus especificaciones o que el producto ha sido liberado por la persona autorizada? | | | |
| **7.9** | ¿Durante la evaluación del contratista, el contratante levantó evidencias en cuanto a instalaciones adecuadas, equipos, conocimientos, experiencia y personal competente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo solicitado? | | | |
| **7.10** | ¿El contratista verifica que el contratante tenga el permiso de funcionamiento correspondiente para manufacturar los productos de interés? | | | |
| **7.11** | ¿El contratista tiene evidencias para sustentar que verifica, que los trabajos encomendados al contratante son ejecutados por este y no por otros terceros, y en cuyo caso participa de la evaluación y aprobación del subcontratista? (el contrato incluye esta disposición) | | | |
| **7.12** | ¿Los acuerdos concertados entre el contratista y subcontratistas, aseguran que la información de la manufactura y la información analítica estan disponibles de la misma manera que entre el contratante original y el primer contratista? | | | |
| **7.13** | ¿Contractualmente está definido que el contratista se abstendrá de cualquier actividad que pueda afectar negativamente la calidad del producto fabricado y /o analizado para el contratante? | | | |
| **7.14** | ¿Existe contrato escrito entre el contratante y el contratista donde se establecen claramente las responsabilidades de cada parte? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **7.15** | ¿El contrato establece el procedimiento de liberación del producto para la venta o emisión del certificado de análisis? ¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o la emisión del certificado de análisis ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote fue manufacturado y revisado en cumplimiento con los requerimientos de autorización al mercado? | | | |
| **7.16** | ¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o la emisión del certificado de análisis, ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote fue manufacturado y revisado en cumplimiento con aprobado en el registro sanitario? | | | |
| **7.17** | ¿Los aspectos técnicos del contrato son elaborados por personal competente en tecnología farmacéutica, análisis y Buenas Prácticas de Manufactura? | | | |
| **7.18** | ¿Las modalidades de producción y análisis están en concordancia con la autorización de comercialización y de acuerdo entre ambas partes? | | | |
| **7.19** | ¿El contrato describe el responsable de la compra, el análisis y la liberación de los materiales y la realización de los controles de producción y calidad, incluyendo los controles durante el proceso? | | | |
| | ¿Describe el responsable de la toma de muestras y los análisis? | | | |
| | En el caso de contratación de análisis, ¿El contrato indica si el contratista toma muestras en las instalaciones del fabricante? | | | |
| **7.20** | ¿Se encuentran disponibles para el contratante los registros de fabricación, análisis, distribución y las muestras de referencia? | | | |
| **7.21** | ¿Los procedimientos de desvíos o no conformidades del contratante especifican los registros pertinentes a la evaluación de la calidad de un producto en el caso de quejas o de un defecto? | | | |
| **7.22** | ¿El contrato describe el manejo de las materias primas, productos intermedios, a granel y productos terminados si son rechazados? | | | |
| **8** | **AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORÍA DE CALIDAD** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **8.1** | ¿Se realizan autoinspecciones y/o auditorías internas para evaluar el cumplimiento de las BPM en todos los aspectos de la producción y control de calidad? | | | |
| | ¿Existe un procedimiento para realizar las autoinspecciones? | | | |
| | ¿Existe programa de autoinspecciones y/o auditorías? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **8.2** | ¿Para la elaboración del programa se consideran resultados de autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas, además de quejas, retiros del mercado y desvíos de calidad? | | | |
| **8.3** | El programa incluye: | | | |
| **8.3.1** | ¿Personal? | | | |
| **8.3.2** | ¿Instalaciones, incluyendo las correspondientes al personal? | | | |
| **8.3.3** | ¿Mantenimiento de edificios y equipos? | | | |
| **8.3.4** | ¿Almacenamiento de materias primas y productos terminados? | | | |
| **8.3.5** | ¿Equipos? | | | |
| **8.3.6** | ¿Producción y los controles durante el proceso? | | | |
| **8.3.7** | ¿Control de calidad? | | | |
| **8.3.8** | ¿Documentación? | | | |
| **8.3.9** | ¿Saneamiento e higiene? | | | |
| **8.3.10** | ¿Programas de validación y revalidación? | | | |
| **8.3.11** | ¿Calibración de los instrumentos y sistemas de medición? | | | |
| **8.3.12** | ¿Procedimientos de retiro de productos del mercado? | | | |
| **8.3.13** | ¿Denuncias, quejas y reclamos? | | | |
| **8.3.14** | ¿Control de etiquetas? | | | |
| **8.3.15** | ¿Resultados de las anteriores auto-inspecciones y las medidas correctivas adoptadas? | | | |
| **8.4** | ¿Existe un equipo encargado de autoinspecciones / auditorías de la calidad? | | | |
| | ¿El personal que realiza las autoinspecciones y auditorías está capacitado con las BPM? | | | |
| **8.5** | ¿Se tiene definida la frecuencia(al menos una vez al año) para realizar las autoinspecciones dependiendo de las necesidades de la empresa? | | | |
| **8.5** | ¿Se emite un informe al completar la auto-inspección? | | | |
| **8.7** | El informe contiene: | | | |
| **8.7.1** | ¿Los resultados de la auto-inspección? | | | |
| **8.7.2** | ¿La evaluación y conclusiones? | | | |
| **8.7.3** | ¿Las acciones correctivas recomendadas? | | | |
| **8.7.4** | ¿Se realiza seguimiento de las acciones correctivas? | | | |
| **8.7.5** | ¿Se informa a la Gerencia de la Compañía tanto el reporte de autoinspección como las acciones correctivas? | | | |
| **8.7.6** | ¿Se realizan auditorías fuera del programa en otras situaciones?, (por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o rechazado repetidas veces)? | | | |
| **8.8** | ¿Se realizan auditorías de calidad para complementar las autoinspecciones? | | | |
| | ¿Dicha auditoria puede extenderse a proveedores y contratistas? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **8.9** | El responsable de control de calidad junto con los otros departamentos pertinentes son los responsables de la aprobación de los proveedores de materias primas y de embalaje? | | | |
| **8.10** | ¿Los proveedores de insumos son evaluados por Aseguramiento y/o Control de Calidad antes de ser incluidos en la lista de proveedores aprobados? | | | |
| | ¿En esta evaluación se tienen en cuenta los antecedentes y la naturaleza de los materiales a ser suministrados por el proveedor? | | | |
| | ¿Existe un programa de evaluación y auditorías a proveedores? | | | |
| | ¿Se mantienen registros de estas evaluaciones y auditorías? | | | |
| | ¿Se realiza una evaluación de los resultados? | | | |
| | ¿Se adoptan medidas Cúando los resultados no son favorables? | | | |
| | ¿Existe un registro de proveedores aprobados disponible para las áreas que así lo requieren? | | | |
| **9** | **PERSONAL** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **9.1** | ¿Existe un procedimiento de selección e inducción de personal? | | | |
| | ¿El fabricante cuenta con un organigrama? | | | |
| **9.2** | ¿El establecimiento dispone de suficiente personal calificado para la correcta fabricación y control de medicamentos e ingredientes activos? | | | |
| **9.3** | ¿Cuenta con perfiles de cargo y funciones definidos para el personal de acuerdo al organigrama vigente? ¿Las funciones y responsabilidades no son tan numerosas que representen un riesgo para la calidad de los productos fabricados? | | | |
| | ¿El personal cuenta con la acreditación de estudios según el perfil de cargo? | | | |
| | ¿En los perfiles de cargo, se define la suplencia del cargo? | | | |
| **9.4** | ¿El personal recibe una formación inicial y continua de los principios de BPM incluyendo las instrucciones de higiene, relevante para sus necesidades? | | | |
| **9.5** | ¿Se toman medidas para evitar que personas no autorizadas entren en las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad? | | | |
| **9.6** | ¿Dentro del personal principal se incluye responsable de producción control de calidad y la persona autorizada? | | | |
| | ¿Existe independencia entre las personas responsables de las áreas de producción y de control de calidad de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura? | | | |
| | ¿El laboratorio cuenta con un Director Técnico, un Jefe de Calidad y un Jefe de Producción? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **9.7** | ¿El personal principal responsable de la supervisión de la fabricación y control de calidad de medicamentos reúne las cualidades de una educación científica y experiencia práctica adecuada? Son Químicos Farmacéuticos o Bioquímicos Farmacéuticos y su educación incluye : | | | |
| **9.7.1** | (a) Química (analítica y orgánica) o bioquímica; | | | |
| **9.7.2** | (b) Ingeniería química | | | |
| **9.7.3** | (c) Microbiología | | | |
| **9.7.4** | (d) Ciencias Farmacéuticas y Tecnología | | | |
| **9.7.5** | (e) Farmacología y toxicología | | | |
| **9.7.6** | (g) Otras Ciencias Relacionadas | | | |
| **9.8** | Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir: | | | |
| **9.8.1** | (a) autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones; | | | |
| **9.8.2** | (b) vigilancia y control del lugar de fabricación; | | | |
| **9.8.3** | (c) higiene de la planta; | | | |
| **9.8.4** | (d) validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis; | | | |
| **9.8.5** | (e) capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación; | | | |
| **9.8.6** | (f) aprobación y vigilancia de proveedores de materiales; | | | |
| **9.8.7** | (g) aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales; | | | |
| **9.8.8** | (h) establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos; | | | |
| **9.8.9** | (i) Realización y evaluación de controles en proceso | | | |
| **9.8.10** | (j) retención de registros; | | | |
| **9.8.11** | (k) vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM; | | | |
| **9.8.12** | (l) inspección, investigación, y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos. | | | |
| **9.9** | El jefe del departamento de control de la calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades: | | | |
| **9.9.1** | (a) aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel, y productos acabados; | | | |
| **9.9.2** | (b) evaluar los registros de los lotes; | | | |
| **9.9.3** | (c) asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias; | | | |
| **9.9.4** | (d) aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas, y otros procedimientos de control de la calidad; | | | |
| **9.9.5** | (e) aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato; | | | |
| **9.9.6** | (f) vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos; | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **9.9.7** | (g) asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control; | | | |
| **9.9.8** | (h) asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades; | | | |
| **9.9.9** | (i) Manejo y control de las actividades de muestreo | | | |
| **9.9.10** | ¿La liberación de lote la realiza el personal autorizado de acuerdo al procedimiento aprobado? | | | |
| **9.10** | ¿La persona autorizada también se involucra en otras actividades?, incluyendo: | | | |
| **9.10.1** | (a) Implementación (y, Cúando sea necesario, el establecimiento) del sistema de calidad; | | | |
| **9.10.2** | (b) Participación en el desarrollo del manual de calidad de la compañía; | | | |
| **9.10.3** | (c) Supervisión de la auditoría regular interna o auto-inspecciones; | | | |
| **9.10.4** | (d) Vigilancia del Departamento de Control de Calidad | | | |
| **9.10.5** | (e) Participación en auditorías externas (auditorías a proveedores) | | | |
| **9.10.6** | (f) Participación en los programas de validación. | | | |
| **9.11** | ¿La persona responsable para la aprobación de liberación de lote asegura siempre que los siguientes requerimientos han sido cumplidos? | | | |
| **9.11.1** | (a) Que se hayan cumplido los requerimientos de autorización de comercialización y autorización de manufactura del lote en relación. | | | |
| **9.11.2** | (b) Que los procesos de manufactura y de análisis han sido validados. | | | |
| **9.11.3** | (c) Que todas las verificaciones necesarias y análisis han sido hechos y se toman en cuenta las condiciones de producción y registros de manufactura; | | | |
| **9.11.4** | (d) Que cualquiera de los cambios planeados o desviaciones en la manufactura o control de calidad hayan sido notificadas de acuerdo con un sistema de reporte bien definido antes de que el producto haya sido liberado. Tales cambios puede necesitar notificación y aprobación, por la autoridad regulatoria; | | | |
| **9.11.5** | (e) Cualquier muestreo, inspección, pruebas o verificaciones adicionales que hayan sido realizados o iniciados, según sea apropiado, cubran los cambios planeados y desviaciones; | | | |
| **9.11.6** | (f) Que toda la documentación necesaria de producción y control de calidad ha sido completada y aprobada por el supervisor capacitado en disciplinas apropiadas; | | | |
| **9.11.7** | (g) Que las auditorias, auto inspecciones y revisiones extraordinarias son realizadas por el personal capacitado y entrenado. | | | |
| **9.11.8** | (h) Que las aprobaciones han sido dadas por el responsable de control de calidad; | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **9.11.9** | (i) Que todos los factores relevantes han sido considerados, incluyendo cualquier que no esté específicamente asociado con el lote directamente bajo inspección. | | | |
| **10** | **CAPACITACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **10.1** | ¿Existe un procedimiento general de capacitación? | | | |
| | ¿Existe un programa de capacitación para el personal? | | | |
| **10.2** | ¿El personal nuevo recibe una capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asigna? | | | |
| | ¿Se mantienen programas y registros de dicha capacitación? | | | |
| | ¿Se da una capacitación continua y se realiza una valoración de la efectividad de la capacitación periódicamente? | | | |
| **10.3** | ¿Existe un programa de capacitación continua en BPM (manufactura, laboratorio, almacenamiento y distribución) para todo el personal, incluyendo entrenamiento específico en las funciones que desempeñan? | | | |
| | ¿Se ofrecen programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles? | | | |
| | ¿Se encuentran calificados quienes realizan la capacitación? | | | |
| | ¿Cuentan con los registros de capacitación de personal (asistencia, evaluaciones y seguimiento de las capacitaciones realizadas)? | | | |
| | ¿Se cumple el programa de capacitación? | | | |
| **10.4** | ¿Se discute el concepto de garantía de calidad durante las sesiones de capacitación? | | | |
| **10.5** | ¿Se informa a los visitantes o al personal no capacitado al ingreso a las áreas de producción y control de calidad las exigencias de higiene personal y uso de las ropas adecuadas? | | | |
| **10.6** | ¿En los registros de entrenamiento se evidencia que los consultores y el personal contratado es calificado para los servicios que presta? | | | |
| **11** | **HIGIENE PERSONAL** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **11.1** | ¿El personal es sometido a exámenes médicos antes y durante el empleo? | | | |
| | ¿El personal que realiza las inspecciones visuales es sometido a exámenes oculares periódicos? | | | |
| **11.2** | ¿El personal está capacitado en las prácticas de higiene personal? | | | |
| | ¿El personal es instruido para lavarse las manos antes de entrar a las áreas de producción? | | | |
| | ¿Se dispone de carteles alusivos al lavado de manos? | | | |
| **11.3** | ¿No se permite manipular materias primas, de envasado, o procesado de medicamentos al personal que muestre condiciones de salud que influya negativamente en la calidad de los productos? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **11.4** | ¿El personal tiene la obligación de informar a sus superiores cualquier condición (en relación con las instalaciones, equipos o personal) que consideran pueden afectar negativamente a los productos? | | | |
| **11.5** | ¿Se evita el contacto de las manos del operario con materias primas, materiales primarios de envasado y productos intermedios o a granel? | | | |
| **11.6** | ¿El personal viste uniformes apropiados a las actividades que realiza, incluyendo protección del cabello? ¿Los uniformes sucios, sin son reutilizables, son almacenadas en contenedores cerrados separados hasta que sean lavados apropiadamente, y si es necesario, desinfectados, esterilizados y/o inactivados? | | | |
| **11.7** | ¿Se prohíbe el fumar, comer beber o masticar, como también mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos para fumar, o bien medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos? | | | |
| **11.8** | ¿Los procedimientos relacionadas con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes, o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, administradores o inspectores? | | | |
| **12** | **INSTALACIONES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **12.1** | ¿Las instalaciones están ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas en función de las operaciones que se llevan a cabo? | | | |
| **12.2** | ¿En la planificación y diseño se tuvo en cuenta reducir al mínimo el riesgo de error y permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden? | | | |
| **12.3** | ¿Se toman medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza cuando se genera polvo (por ejemplo, durante el muestreo, pesaje, mezcla y operaciones de procesamiento y empaquetado de polvo)? | | | |
| **12.4** | ¿Existen fuentes de contaminación ambiental en el área circundante al edificio? | | | |
| | ¿Se adoptan medidas para evitar que la contaminación afecte negativamente las actividades desarrolladas? | | | |
| | ¿Los espacios libres y no productivos pertenecientes a la empresa se encuentran ordenados, limpios y libres de materiales empleados en la fabricación de productos? | | | |
| **12.5** | ¿Son diseñadas y construidas las instalaciones utilizadas en la fabricación de productos terminados para facilitar un saneamiento adecuado? | | | |
| | ¿Las instalaciones se mantienen en buen estado de conservación? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **12.6** | ¿Las operaciones de mantenimiento no presentan un riesgo a la calidad del producto? | | | |
| | ¿Las instalaciones eléctricas visibles ¿se encuentran en buen estado? | | | |
| **12.7** | ¿Se dispone de un procedimiento para la limpieza y desinfección adecuada de las áreas y se mantienen los registros de la limpieza? | | | |
| **12.8** | ¿El suministro eléctrico, iluminación, temperatura, humedad y ventilación no influyen negativamente en los medicamentos durante su fabricación y almacenamiento, ni en el funcionamiento de los equipos? | | | |
| | ¿Se encuentran identificadas las cañerías de agua, gas, electricidad, vapor, aire comprimido y otros gases que se utilicen? | | | |
| **12.9** | ¿Las operaciones de manufactura se realizan en áreas clasificadas y acorde al riesgo de contaminación (por partículas viables y no viables) y al grado de limpieza que requiere cada operación de manufactura? | | | |
| **12.10** | ¿Las condiciones en “estado de reposo” son alcanzadas en ausencia del personal operativo luego de un breve periodo de “limpieza” o “tiempo de recuperación” por ejemplo de alrededor de 15 a 30 minutos? | | | |
| **12.11** | ¿Existe un procedimiento para el control de roedores y plagas? | | | |
| | ¿Existe protección contra la entrada de roedores, insectos, aves u otros animales? | | | |
| **12.12** | ¿Están diseñadas las instalaciones para asegurar el flujo lógico de materiales y personal que prevenga la contaminación y confusión de los productos? ¿Los mismos están controlados por planos aprobados? | | | |
| **12.13** | ¿Las áreas destinadas al descanso y refrigerio están separadas de las áreas de fabricación y control?¿son suficientes para el números de usuarios? | | | |
| **12.14** | ¿Existen vestuarios para el personal de la planta? | | | |
| | ¿Los baños, vestuarios y duchas, están separadas de las áreas de producción y almacenamiento? | | | |
| | ¿Se encuentran limpios, ordenados y en buen estado de conservación? | | | |
| **12.15** | ¿Los talleres de mantenimiento están situados en ambientes separados de las áreas productivas? | | | |
| | ¿Si se guardan las herramientas y repuestos en el área de producción, se guardan en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente? | | | |
| **12.16** | ¿Existe área independiente con entrada y sistema de manejo de aire independiente, para la manipulación de animales de laboratorio? | | | |
| **12.17** | ¿Las bodegas son de acceso restringido y controlado? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **12.18** | ¿Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos? | | | |
| **12.19** | ¿Están las áreas debidamente identificadas? | | | |
| **12.20** | ¿Están ordenadas y limpias? | | | |
| **12.21** | ¿Los pisos, paredes y techos están en buen estado de conservación e higiene? | | | |
| **12.22** | ¿Las áreas de almacenamiento se encuentran separadas y segregadas teniendo en cuenta los productos (materias primas y de envasado, materiales intermedios, a granel, productos terminados, cuarentena, liberados, rechazados, devueltos o retirados del mercado)? | | | |
| **12.23** | ¿Las áreas de almacenamiento están limpias, secas, suficientemente iluminadas y mantenidas dentro de los límites aceptables de temperatura? | | | |
| **12.24** | ¿Se controla (Cúando se requiera) y registra las condiciones especiales de almacenamiento (temperatura y humedad)? | | | |
| **12.25** | ¿Se encuentra validada la cadena de frio para los productos y materias primas termosensibles incluyendo el almacenamiento y su transporte? | | | |
| **12.26** | ¿Cuenta con dispositivos calibrados para el control y/o registro de la temperatura? | | | |
| **12.27** | ¿Los dispositivos para el control y/o registro de temperatura se encuentran ubicados de acuerdo a los resultados del mapeo de temperatura cinética media? | | | |
| **12.28** | ¿Existe control y registro de humedad? | | | |
| **12.29** | ¿Cuenta con dispositivos calibrados para el control y/o registro de humedad? | | | |
| **12.30** | ¿La registros de temperatura y humedad cumplen con las especificaciones de los materiales y productos almacenados? | | | |
| **12.31** | ¿Dispone de cámara fría calificada, si es necesario? | | | |
| **12.32** | ¿Existen registros de temperatura para la cámara fría? | | | |
| **12.33** | ¿Existe un sistema de alerta que indique los desvíos de la temperatura programada en la cámara fría? | | | |
| **12.34** | ¿Existe un procedimiento para manejar las desviaciones de temperatura en la cámara fría? | | | |
| **12.35** | ¿En los lugares de recepción y despacho los productos y materiales están separados y protegidos de la intemperie? | | | |
| **12.36** | ¿Están diseñadas y equipadas las áreas de recepción de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento? | | | |
| **12.37** | ¿Cada envase recibido es rotulado? | | | |
| **12.38** | ¿La etiqueta contiene al menos, la siguiente información: | | | |
| **12.38.1** | ¿Nombre y/o código del insumo? | | | |
| **12.38.2** | ¿Número de lote? | | | |
| **12.38.3** | ¿Número de recipiente/número total de recipiente? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **12.38.4** | ¿Fecha de vencimiento y/o reanálisis? | | | |
| **12.38.5** | ¿Número de análisis? | | | |
| **12.38.6** | ¿Condiciones especiales de almacenamiento? | | | |
| **12.38.7** | ¿Se encuentran demarcadas las áreas donde se almacenan los productos en cuarentena y su acceso es restringido al personal autorizado? ¿En caso de un sistema que reemplace la cuarentena física debe tener seguridad equivalente? | | | |
| **12.38.8** | ¿Se almacenan de manera separada los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos? | | | |
| **12.38.9** | ¿Existen dentro del almacén sectores con separación física real y acceso restringido para: | | | |
| **12.38.10** | ¿Sustancias psicotrópicas y estupefacientes? | | | |
| **12.38.11** | ¿Productos sometidos a control? | | | |
| **12.38.12** | ¿Se toman precauciones en el almacenamiento de materiales corrosivos? | | | |
| **12.38.13** | ¿Existe un área para almacenamiento de productos inflamables y explosivos? | | | |
| **12.39** | ¿Existe un área o sector seguro y de acceso restringido para almacenar etiquetas o rótulos? | | | |
| **12.40** | ¿Si el muestreo de materia prima y material de envase primario se realiza en el área de almacenamiento, existe un área segura que impida la contaminación por partículas, microorganismos y la contaminación cruzada (áreas clasificadas, controladas acorde al tipo de producto y con dispositivos que garanticen su estabilidad)? | | | |
| **12.41** | ¿Si el área de pesaje de materia prima se encuentra en el almacenamiento, se dispone de áreas de pesaje independientes con dispositivos especiales para controlar el polvo? | | | |
| **12.42** | ¿Cuenta con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de medicamentos, altamente sensibilizantes (penicilinas), o preparaciones biológicas (microorganismos vivos)? | | | |
| **12.43** | ¿La producción de otros productos altamente activos (algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas), se lleva a cabo en instalaciones separadas? | | | |
| **12.44** | ¿La manufactura de pesticidas o herbicidas son realizadas en instalaciones independientes y no se comparten con la manufactura de medicamentos? | | | |
| **12.45** | ¿Cuándo se trabaja por campaña en las mismas instalaciones se toman las precauciones específicas y las validaciones necesarias, incluida la validación de la limpieza, acorde a la normativa actual vigente? | | | |
| **12.46** | ¿La validación de limpieza involucra tres lotes en las mismas áreas, con los equipos, instrumentos e instalaciones en donde se manufacturan los productos? | | | |
| **12.47** | ¿El área utilizada es adecuada para el volumen de las operaciones? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **12.48** | ¿Las instalaciones permiten que la producción se lleve a cabo en áreas conectadas en un orden lógico correspondiente a la secuencia de las operaciones? | | | |
| **12.49** | ¿El área está limpia, ordenada y libre de materiales ajenos al área? | | | |
| **12.50** | ¿Las áreas de trabajo y almacenamiento permiten la ubicación lógica de los equipos y materiales? | | | |
| **12.51** | ¿Las superficies interiores (paredes, pisos y techos) son lisas con terminados suaves (“mediacaña”), sin grietas ni aberturas, no desprenden partículas, permiten una fácil y eficaz limpieza, y desinfección? | | | |
| **12.52** | ¿Las tuberías, accesorios de iluminación, puntos de ventilación y otros servicios son diseñados y ubicados de manera que se evita la creación de huecos difíciles de limpiar? | | | |
| **12.53** | ¿Los drenajes tienen un tamaño adecuado, diseñado y equipado para evitar la contracorriente? | | | |
| **12.54** | ¿Si es necesaria la utilización de canales abiertos, éstos son de fácil limpieza y desinfección? | | | |
| **12.55** | ¿Las áreas de producción están ventiladas con instalaciones de control de aire adecuadas a los productos que en ella se manipulan, de acuerdo a las operaciones realizadas y al medio ambiente externo? | | | |
| **12.56** | ¿El sistema HVAC (aire acondicionado de ventilación y calefacción) regula la temperatura, si incide en la calidad del producto?¿las áreas son regularmente monitoreadas durante periodos de producción y de no actividades productivas para asegurar el cumplimiento con las especificaciones de diseño? | | | |
| **12.57** | ¿Hay registro de humedad, si incide en la calidad del producto? | | | |
| **12.58** | ¿Existe un sistema de extracción de aire que evite descargar contaminantes al medio ambiente? | | | |
| **12.59** | ¿Las instalaciones destinadas al envasado y empacado de medicamentos están diseñadas y planificadas de tal forma que evitan confusiones o contaminación cruzada? | | | |
| **12.60** | ¿El área de envase y empaque es adecuada para el volumen de las operaciones? | | | |
| **12.61** | ¿Se encuentra limpia, ordenada y libre de materiales ajenos al área? | | | |
| **12.62** | ¿Las áreas de producción están bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles visuales en línea de producción? | | | |
| **12.63** | ¿Se encuentran las áreas de los laboratorios de control de calidad separadas de las áreas de producción? | | | |
| **12.64** | ¿Las instalaciones son adecuadas al volumen de trabajo, evitando la confusión y la contaminación cruzada? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **12.65** | ¿Dispone de áreas independientes para realizar ensayos biológicos, microbiológicos, radioisótopos y productos citostáticos, si corresponde? | | | |
| **12.66** | ¿Existe área de recepción de muestras? | | | |
| **12.67** | ¿Existe área separada de análisis físico-químico? | | | |
| **12.68** | ¿Existe área de lavado de materiales? | | | |
| **12.69** | ¿El área de microbiología cuenta con salas separadas para esterilidad, recuento y lavado de materiales? | | | |
| **12.70** | ¿Las salas clasificadas de microbiología poseen pisos, cielos y muros lavables y sanitizables? | | | |
| **12.71** | ¿El área para la realización de ensayos de recuento microbiano cuenta con estación de trabajo de flujo de aire unidireccional (grado A)? | | | |
| **12.72** | ¿Existen instalaciones de seguridad como ducha, lavaojos, extintores y elementos de protección, entre otros? | | | |
| **12.73** | ¿Existen programas de verificación de funcionamiento de los equipos de seguridad? | | | |
| **12.74** | ¿El laboratorio de control de calidad está equipado con equipos e instrumentos adecuados a los métodos de prueba ejecutados? | | | |
| **12.75** | ¿Los instrumentos están correctamente rotulados indicando la vigencia de la calibración? | | | |
| **12.76** | ¿Posee un sistema de extracción adecuado para la prevención de vapores? | | | |
| **12.77** | ¿Los implementos de aseo están guardados adecuadamente? | | | |
| **12.78** | ¿Los útiles de aseo de las áreas limpias de microbiología son específicos para dicha área? | | | |
| **12.79** | ¿Los sistemas de refrigeración cuentan con registro de temperatura? | | | |
| **12.80** | ¿Existen drenajes en el departamento? | | | |
| **12.81** | ¿Si es así, previenen el reflujo? | | | |
| **12.82** | ¿Tienen tapa de acero inoxidable? | | | |
| **12.83** | ¿Existen instrucciones de higiene y sanitización para los drenajes? | | | |
| **12.84** | ¿Las cañerías de agua, gas, nitrógeno, vapor y vacío, están marcadas de acuerdo a la norma? | | | |
| **12.85** | ¿El personal se encuentra con vestimenta y calzado adecuado? | | | |
| **12.86** | ¿Se cumple la prohibición de fumar, comer y beber, en el área? | | | |
| **12.87** | ¿Se prohíbe mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar o medicamentos personales? | | | |
| **12.88** | ¿Utiliza el personal los elementos de seguridad (mascarillas, protectores oculares, guantes, etc.)? | | | |
| **12.89** | ¿Existen recipientes adecuados, bien tapados, limpios e identificados para la recolección de residuos en el área? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **12.90** | ¿El Laboratorio está diseñado y construido con materiales adecuados que faciliten la limpieza y desinfección? | | | |
| **12.91** | ¿En el diseño del laboratorio se contempló la prevención de humos y ventilación? | | | |
| **12.92** | ¿El Laboratorio tiene suministro de aire separado de las áreas de producción? | | | |
| **12.93** | ¿Existen unidades de tratamiento de aire separadas y otras disposiciones para los laboratorios biológicos, microbiológicos y radioisótopos, Cúando corresponda? | | | |
| **12.94** | ¿Existe un área separada para los instrumentos, con el fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, el contacto con la humedad excesiva y otros factores externos? | | | |
| **13** | **EQUIPOS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **13.1** | ¿Los equipos están ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos de conformidad con las operaciones que se llevan a cabo? ¿Dichos equipos son propios de las áreas, para evitar su traslado entre áreas? | | | |
| **13.2** | ¿La ubicación de los equipos facilita la limpieza y mantenimiento? | | | |
| **13.3** | ¿Los equipos están instalados de tal manera que se minimiza el riesgo de error o de contaminación? | | | |
| **13.4** | ¿Se etiqueta la tubería fija para indicar su contenido y la dirección del flujo? | | | |
| **13.5** | ¿Están marcadas las tuberías y otros artefactos de acuerdo al servicio? | | | |
| **13.6** | ¿Cuándo se trata de gases y líquidos, se emplean conexiones o adaptadores que no son intercambiables entre sí? | | | |
| **13.7** | ¿Se encuentran disponibles y se calibran de forma programada balanzas y otros equipos de medición para las operaciones de producción y de control de calidad? | | | |
| **13.8** | ¿Se tiene establecida una frecuencia para la limpieza a fondo de los equipos de producción? | | | |
| **13.9** | ¿Son adecuados los equipos e instrumentos del laboratorio de control de calidad para los procedimientos de análisis previstos? | | | |
| **13.10** | ¿Los equipos de lavado, limpieza y secado no constituyen una fuente de contaminación? Así como ¿las aguas de enjuague usado en los equipos y partes que entran en contacto directo con el producto tiene un grado farmacéutico como mínimo igual al tipo de agua usada en la formulación del producto? | | | |
| **13.11** | ¿Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no son reactivos, ni aditivos, ni absorbentes? | | | |
| **13.12** | ¿Los equipos defectuosos son retirados de las áreas de producción y control de calidad o identificados como tal? | | | |
| **13.13** | ¿Se minimizan los riesgos de contaminación Cúando se utilizan equipos abiertos o se abren los equipos cerrados? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **13.14** | ¿Existen procedimientos de limpieza validados para los equipos utilizados en la producción de productos diferentes? | | | |
| **13.15** | ¿Existen planos, dibujos, o diagramas actualizados de los equipos críticos y de los sistemas de apoyo crítico? | | | |
| **13.16** | ¿se cuentan con protocolos y reportes de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de los equipos de control de calidad? | | | |
| **14** | **MATERIALES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **14.1** | ¿Se garantiza que ningún material usado en operaciones tales como limpieza, lubricación de equipos, control de plagas, entra en contacto directo con el producto? | | | |
| **14.2** | ¿Existe un procedimiento que garantice que los materiales y productos terminados son puestos en cuarentena inmediatamente después de la recepción o procesamiento hasta que sean liberados para su uso o distribución? | | | |
| **14.3** | ¿Los materiales y productos son almacenados en las condiciones apropiadas establecidas por el fabricante? | | | |
| **14.4** | ¿Los materiales y productos son almacenados en un orden tal que se realiza la segregación de los lotes y la rotación de las existencias? | | | |
| **14.5** | ¿Se cumple la regla adoptada para la rotación de inventarios? | | | |
| **14.6** | ¿El agua utilizada en la fabricación de medicamentos es la adecuada para el uso previsto? | | | |
| **14.7** | ¿Se involucra al personal pertinente (que tiene un profundo conocimiento en el producto y en los proveedores) en la compra de materiales de partida? | | | |
| **14.8** | ¿Los materiales de partida se adquieren sólo de fabricantes aprobados por el área de Calidad? | | | |
| **14.9** | ¿Los aspectos críticos de la producción y el control de los materiales partida, incluidos los requisitos de manipulación, etiquetado y envasado, quejas, los procedimientos de rechazo, son acordados entre el fabricante y el proveedor en el contrato? | | | |
| **14.10** | ¿Los contenedores son revisados para comprobar que el envase y el sello no han sido alterados? | | | |
| **14.11** | ¿Existe un procedimiento de recepción de los materiales para verificar que el envío corresponde al pedido? | | | |
| **14.12** | ¿Los recipientes son limpiados y etiquetados, con la información prescrita, Cúando es necesario? | | | |
| **14.13** | ¿Se mantiene la información original en los contenedores, Cúando se adicionan etiquetas? | | | |
| **14.14** | ¿Se registra y se notifica al departamento de control de calidad algún daño en los contenedores o cualquier otra situación que pude afectar la calidad de los materiales? | | | |
| **14.15** | Cúando la entrega de material se compone de diferentes lotes ¿Se considera cada lote como independiente para el muestreo, las pruebas y liberación? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **14.16** | ¿Se encuentran debidamente etiquetados los materiales de partida en el área de almacenamiento? | | | |
| **14.17** | ¿Las etiquetas tienen como mínimo la siguiente información: | | | |
| **14.17.1** | a) ¿El nombre con que se designa el producto, y Cúando fuere aplicable, el código de referencia? | | | |
| **14.17.2** | b) ¿El número del lote asignado por el proveedor y, a la recepción, el número de control o de lote dado por el fabricante? | | | |
| **14.17.3** | c) ¿El estado de calidad de los contenidos (cuarentena, en prueba, liberado, rechazado, devuelto, o retirado)? | | | |
| **14.17.4** | (d) ¿Cúando corresponda, la fecha de caducidad y/o la fecha después de la cual se hace necesaria un re-análisis? | | | |
| **14.18** | ¿Se realiza prueba de identidad a cada recipiente del material de partida (ingredientes activos y excipientes)? | | | |
| **14.19** | ¿Los recipientes de material a granel que ha sido muestreado, se encuentra identificado? | | | |
| **14.20** | ¿Se garantiza el uso exclusivo del material de partida autorizado por el departamento de control de calidad y que se encuentra dentro del tiempo de vida útil? | | | |
| **14.21** | ¿Existe procedimiento para asegurar que los materiales de partida son dispensados (pesados, medidos, colocados en envases limpios y etiquetados) solamente por las personas designadas? | | | |
| **14.22** | ¿El proceso de dispensación de principios activos involucra el ajuste de cantidades a fraccionar acorde a la potencia reportada por Control de Calidad? | | | |
| **14.23** | ¿Se controla y registra independiente el peso y/o volumen de cada material dispensado? | | | |
| **14.24** | ¿Se mantienen juntos y visiblemente etiquetados los materiales dispensados para cada lote del producto terminado? | | | |
| **MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE** | | | | |
| **14.25** | ¿Se compra, maneja y controlan los materiales de envase primario y etiquetas como material de partida? ¿se realizan pruebas físicas y microbiológicas al material de envase? | | | |
| **14.26** | ¿Los materiales de envasado impresos son almacenados en condiciones de seguridad? | | | |
| **14.27** | ¿Las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos se almacenan y transportan en contenedores cerrados independientes? | | | |
| **14.28** | ¿Se identifica cada entrega o partida de material de embalaje impreso o primario? | | | |
| **14.29** | ¿El material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto es destruido? | | | |
| **14.30** | ¿Se registra el destino que se le asigna? | | | |
| **14.31** | ¿Todos los productos y materiales de empaque a ser usados son revisados en su dispensación para identidad, cantidad y conformidad con las instrucciones de empaque? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PRODUCTOS INTERMEDIOS A GRANEL** | | | | |
| **14.32** | ¿Los productos intermedios y productos a granel se mantienen en las condiciones apropiadas? | | | |
| **14.33** | ¿Están definidas las condiciones para el mantenimiento de los productos intermedios y productos a granel? | | | |
| **14.34** | ¿Si se reciben productos intermedios y a granel son manejados como materiales de partida? | | | |
| **PRODUCTOS TERMINADOS** | | | | |
| **14.35** | ¿Los productos terminados permanecen en cuarentena hasta la liberación definitiva? | | | |
| **14.36** | ¿Una vez liberados los productos terminados son almacenados como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante? | | | |
| **14.37** | ¿Existe un procedimiento para la evaluación y autorización de comercialización (liberación de producto) de los productos terminados? | | | |
| **MATERIALES RECHAZADOS, RECUPERADOS, REPROCESADOS Y REELABORADOS** | | | | |
| **14.38** | ¿Están identificados y almacenados en áreas separadas y restringidas los materiales y productos rechazados? | | | |
| **14.39** | ¿Son devueltos a los proveedores, o reprocesados, o eliminados? | | | |
| **14.40** | ¿Las decisiones sobre los materiales y productos rechazados son aprobadas por el personal autorizado y debidamente registradas? | | | |
| **14.41** | ¿Existe un procedimiento para el manejo de materiales reprocesados, recuperados y retrabajados? | | | |
| **14.42** | ¿El reproceso es permitido sólo si la calidad del producto final no se ve afectada y se cumplen todas las especificaciones? | | | |
| **14.43** | ¿Se mantiene registro de la reelaboración o recuperación? | | | |
| **14.44** | ¿Se registra el reprocesado y se asigna un nuevo número al lote reprocesado? | | | |
| **14.45** | ¿Existe un procedimiento para introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas en otro lote del mismo producto en una etapa determinada? | | | |
| **14.46** | ¿Existe un procedimiento que evalúe los riesgos involucrados para llevar a cabo la recuperación de un producto? | | | |
| **14.47** | ¿Esta recuperación se registra? | | | |
| **14.48** | ¿Se llevan a cabo pruebas adicionales por parte de control de calidad para un producto que ha sido reprocesado, reelaborado o en el cual se ha incorporado un producto recuperado? | | | |
| **PRODUCTOS RETIRADOS** | | | | |
| **14.49** | ¿Los productos retirados son identificados y almacenados por separado en un área segura? | | | |
| **PRODUCTOS DEVUELTOS** | | | | |
| **14.50** | ¿Existe procedimiento para el manejo de los productos devueltos donde se especifica las responsabilidades de control de calidad? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **14.51** | ¿Los productos devueltos se destruyen a menos que exista certeza de que su calidad es satisfactoria? | | | |
| **14.52** | ¿Se tienen en cuenta la naturaleza del productos, sus condiciones de almacenamiento y su histórico en la evaluación de calidad? | | | |
| **REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVOS** | | | | |
| **14.53** | ¿Se registra la recepción y preparación de reactivos y medios de cultivo? | | | |
| **14.54** | ¿Existen procedimientos escritos para la preparación de los reactivos? | | | |
| **14.55** | ¿Éstos se encuentran debidamente etiquetados? | | | |
| **14.56** | La etiqueta indica: ¿La concentración, el factor de estandarización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectúarse la re estandarización, y las condiciones de almacenamiento? | | | |
| **14.57** | ¿La etiqueta está firmada y fechada por la persona que prepara el reactivo? | | | |
| **14.58** | ¿Existe procedimiento escrito para verificar si los medios de cultivo son apropiados cada vez que se preparan y utilizan? ¿Se aplican controles positivos y negativos? ¿Existen registros? | | | |
| **ESTANDARES DE REFERENCIAS** | | | | |
| **14.59** | ¿Se tiene establecido el uso de estándares oficiales de referencia, Cúando existen? | | | |
| **14.60** | ¿Los patrones de referencia oficiales se utilizan sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente? | | | |
| **14.61** | ¿Los patrones de referencia preparados por el productor son probados, liberados y almacenados en la misma forma que los patrones oficiales? | | | |
| **14.62** | ¿Se mantienen bajo la responsabilidad de una persona designada en un área segura? | | | |
| **14.63** | ¿Se tienen establecidos patrones secundarios o de trabajo? | | | |
| **14.64** | ¿Se asegura su normalización mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares? | | | |
| **14.65** | ¿Están etiquetados los patrones de referencia con al menos la siguiente información: | | | |
| **14.65.1** | (a) ¿Nombre de la materia? | | | |
| **14.65.2** | (b) ¿Número de lote y número de control? | | | |
| **14.65.3** | (c) ¿Fecha de preparación? | | | |
| **14.65.4** | (d) ¿Vida útil? | | | |
| **14.65.5** | (e) Potencia? | | | |
| **14.65.6** | (f) ¿Las condiciones de almacenamiento? | | | |
| **14.66** | ¿Están los estándares de referencia preparados en el laboratorio, estandarizados contra estándares de referencia oficial Cúando éstos estén disponibles? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **14.67** | ¿La estandarización se realiza inicialmente y a intervalos regulares posteriormente? | | | |
| **14.68** | ¿Se garantiza la calidad de los patrones de referencia durante su almacenamiento y empleo? | | | |
| | **MATERIALES DE DESECHO** | | | |
| **14.69** | ¿Se tienen establecidas las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados? | | | |
| **14.70** | ¿Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables son almacenados en contenedores, separados, y cerrados de conformidad a la legislación nacional? | | | |
| **14.71** | ¿No se permite la acumulación de materiales desechados? | | | |
| **14.72** | ¿Son recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y son eliminados en forma segura y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes? | | | |
| | **MISCELANEOS** | | | |
| **14.73** | ¿Se garantiza que rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación y materiales sanitizantes no contaminan equipos, materiales de partida, materiales de envasado, materiales en proceso o productos terminados? | | | |
| **15** | **DOCUMENTACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **15.1** | ¿La documentación del sistema de garantía de calidad relaciona todos los aspectos de las BPM? | | | |
| **15.2** | ¿Define las especificaciones de los materiales y métodos de fabricación e inspección? | | | |
| **15.3** | ¿Asegura que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo? | | | |
| **15.4** | ¿Asegura que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos? | | | |
| **15.5** | ¿Proporciona a la auditoría los medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto? | | | |
| **15.6** | ¿Asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico? | | | |
| **15.7** | ¿La estructuración y la utilización de los documentos dependen del fabricante? | | | |
| **15.8** | ¿Los documentos son estructurados, preparados, revisados y distribuidos cuidadosamente? | | | |
| **15.9** | ¿Cumplen con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización? | | | |
| **15.10** | ¿Los documentos son aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas? | | | |
| **15.11** | ¿Ningún documento es modificado sin la autorización y aprobación? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.12** | ¿El contenido de los documentos está libre de expresiones ambiguas? Se expresa claramente el título, la naturaleza y el propósito? | | | |
| **15.13** | ¿Se redactan en forma ordenada y son fáciles de verificar? | | | |
| **15.14** | ¿Las copias de los mismos son claras y legibles? | | | |
| **15.15** | ¿Se garantiza que los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no contienen errores originados en el proceso de reproducción? | | | |
| **15.16** | ¿Los documentos son revisados y se mantienen actualizados? | | | |
| **15.17** | ¿Se tiene establecido un sistema que impida el uso accidental de documentos que ya han sido modificados? | | | |
| **15.18** | ¿Los documentos obsoletos son retenidos durante un período específico de tiempo? | | | |
| **15.19** | ¿Los formatos y los registros de los datos son claros, legibles e indelebles? | | | |
| **15.20** | ¿Los formatos de registros de datos tiene suficiente espacio para registrar la entrada de datos? | | | |
| **15.21** | ¿Las modificación que se realizan a los documentos son firmadas y fechadas? | | | |
| **15.22** | ¿Las alteraciones o cambio de datos modificados en los formatos registros permiten la lectura de la información original anterior? | | | |
| **15.23** | ¿Dónde sea apropiado, el motivo de la alteración es registrada? | | | |
| **15.24** | ¿Los registros de los formatos se completan, diligencian o registran Cúando se completan las acciones? | | | |
| **15.25** | ¿Todas las actividades importantes en materia de fabricación de medicamentos son trazables? | | | |
| **15.26** | ¿Los registros son conservados durante al menos un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado? | | | |
| **15.27** | ¿Los datos y registros incluyendo datos de almacenamiento son llevados de manera electrónica, manual o por medios confiables fotográfico o de otros medios? | | | |
| **15.28** | ¿Las formulas maestras se encuentran normalizadas y disponen de los procedimientos para uso y se encuentran disponibles? | | | |
| **15.29** | ¿La exactitud de los registros de las formulas maestras son revisadas? | | | |
| **15.30** | ¿Si la documentación se maneja por medios electrónicos como métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas tienen poder para introducir o modificar datos en el ordenador? | | | |
| **15.31** | ¿Si la documentación se maneja por medios electrónicos como métodos de procesamiento de datos, el acceso es restringido por contraseñas o cualquier otro medio y la entrada de los datos críticos se comprueba de forma independiente? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.32** | ¿Los sistemas informáticos se encuentran validados? ¿Además, se tiene un procedimiento que indique las medidas a tomar en caso de una falla del sistema? | | | |
| **15.33** | ¿Los registros de los lotes almacenados electrónicamente son protegidos con el manejo de copias de seguridad en cinta magnética, microfilm, papel impresos u otros medios? Es particularmente importante que, durante el periodo de retención, esten fácilmente disponibles los datos | | | |
| **15.34** | ¿Registros y datos de los lotes almacenados electrónicamente están fácilmente disponibles durante el periodo de retención? | | | |
| **ETIQUETAS** | | | | |
| **15.35** | ¿Las etiquetas aplicadas a los contenedores, los equipos o áreas, son claras, sin ambigüedades y en formato acordado de la compañía? | | | |
| **15.36** | ¿Todos los medicamentos terminados están identificados mediante el etiquetado, como lo exige la legislación nacional? | | | |
| **15.37** | La etiqueta de los medicamentos aprobada tiene como mínimo la siguiente información: | | | |
| **15.37.1** | (a) el nombre del medicamento; | | | |
| **15.37.2** | (b) una lista de los ingredientes activos (en su caso, con las DCI), que muestra la cantidad de cada paquete y una declaración del contenido neto (por ejemplo, número de unidades de dosificación, peso, volumen); | | | |
| **15.37.3** | (c) el número de lote asignado por el fabricante; | | | |
| **15.37.4** | (d) la fecha de caducidad; | | | |
| **15.37.5** | (e) condiciones especiales de conservación o precauciones de manejo que puedan ser necesarios; | | | |
| **15.37.6** | (f) instrucciones de uso y advertencias y las precauciones que sean necesarias; | | | |
| **15.37.7** | (g) el nombre y la dirección del fabricante o de la empresa o de la persona responsable de la comercialización del producto en el mercado. | | | |
| **15.38** | ¿Los estándares de referencia, la etiqueta y / o el documento de acompañamiento indican la potencia o concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez, las condiciones de almacenamiento y el número de control, según corresponda? | | | |
| **ESPECIFICACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE ANALISIS** | | | | |
| **15.39** | ¿Los procedimientos de análisis descritos en los documentos son validados en el contexto de las instalaciones y equipos disponibles antes de su adopción para las pruebas de rutina? | | | |
| **15.40** | ¿Las especificaciones se encuentran debidamente autorizados y fechadas? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.41** | ¿Las pruebas sobre la identidad, contenido, pureza y calidad de las materias primas, materiales, productos intermedios y a granel así como para los envases y de los productos terminados se encuentran debidamente autorizados y fechadas? | | | |
| **15.42** | ¿Las especificaciones para agua, disolventes y reactivos se encuentran, autorizadas, fechadas y disponibles? | | | |
| **15.43** | ¿Cada especificación es aprobada, firmada y fechada, y mantenida por el áreas de control de calidad, la unidad de garantía de calidad o centro de documentación? | | | |
| **15.44** | ¿Se realizan revisiones periódicas de las especificaciones cuantas veces sean necesarias para cumplir con las nuevas ediciones de la farmacopea oficial? | | | |
| **15.45** | ¿Las farmacopeas, las normas de referencia, espectros de referencia y otros materiales de referencia están disponibles en el laboratorio de control de calidad? | | | |
| **ESPECIFICACIONES PARA METERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE** | | | | |
| **15.46** | ¿Las especificaciones para el inicio de las materias primas, materiales, productos intermedios y a granel así como para los envases y de los productos terminados proporcionan una descripción de los materiales, incluyendo?: | | | |
| **15.47** | (a) el nombre designado (en su caso, la Denominación Común Internacional) y código interno de referencia; | | | |
| **15.48** | (b) la referencia, en su caso, a una monografía de la farmacopea oficial; | | | |
| **15.49** | (c) los requisitos cualitativos y cuantitativos con límites de aceptación. En función de la práctica de otros datos de la empresa se puede agregar a la especificación, datos tales como: el proveedor y el productor original de los materiales, un ejemplar de los materiales impresos, instrucciones para la toma de muestras y las pruebas, o una referencia a los procedimientos, las condiciones y precauciones de almacenamiento, el periodo máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis. | | | |
| **15.50** | ¿El material de envasado se ajusta a las especificaciones, y es compatible con el material y / o con el producto del medicamento que contiene? | | | |
| **15.51** | ¿El material de envasado es analizado y cumple con las especificaciones y de los defectos, así como de la exactitud de las marcas de identidad? | | | |
| **15.52** | ¿Los documentos que describen los procedimientos de análisis indican la frecuencia requerida para el re análisis de cada materia prima, tal como se determina por su estabilidad? | | | |
| **ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS INTERMEDIO Y A GRANEL** | | | | |
| **15.53** | ¿Las especificaciones para productos intermedios y a granel están disponibles? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.54** | ¿Las especificaciones para productos intermedios y a granel son similares a las especificaciones de los materiales de partida o de los productos terminados, según corresponda? | | | |
| **ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTO TERMINADO** | | | | |
| **15.55** | ¿Las especificaciones para los productos terminado incluyen la siguiente información? : | | | |
| **15.55.1** | (a) el nombre designado del producto y el código de referencia, en su caso; | | | |
| **15.55.2** | (b) el nombre/s designado del ingrediente activo/s (si procede, con el de la denominación común internacional. | | | |
| **15.55.3** | (c) la fórmula o una referencia a la fórmula; | | | |
| **15.55.4** | (d) una descripción de la forma farmacéutica y detalles del contenido del empaque; | | | |
| **15.55.5** | (e) las instrucciones para el muestreo y análisis, o una referencia a los procedimientos; | | | |
| **15.55.6** | (g) las condiciones de almacenamiento y precauciones, en su caso; | | | |
| **15.55.7** | (h) la vida útil. | | | |
| **FORMULAS MAESTRAS** | | | | |
| **15.56** | ¿Existe para cada producto y tamaño de lote a fabricar, una fórmula maestra autorizada formalmente? | | | |
| **15.57** | ¿La fórmula maestra incluye la siguiente información?: | | | |
| **15.57.1** | (a) el nombre del producto, con un código de referencia del producto en relación con su especificación; | | | |
| **15.57.2** | (b) una descripción de la forma de dosificación, la concentración del producto y el tamaño del lote; | | | |
| **15.57.3** | (c) una lista de todas las materias primas a utilizar (en su caso, con las DCI), con la cantidad de cada uno, el uso designado y una referencia que es única para ese material (hay que mencionar cualquier sustancia que puede desaparecer en el curso del proceso); | | | |
| **15.57.4** | (d) una declaración sobre el rendimiento final esperado con los límites aceptables, y de los rendimientos intermedios pertinentes, en su caso; | | | |
| **15.57.5** | (e) una declaración del lugar de procesamiento y los equipos principales que se utilizará; | | | |
| **15.57.6** | (f) los métodos, o referencia a los métodos, que se utilizarán para la preparación y operación de los equipos críticos, por ejemplo, limpieza (sobre todo después de un cambio en el producto), el montaje, la calibración, la esterilización, el uso; | | | |
| **15.57.7** | (g) las instrucciones detalladas paso a paso del procesamiento (por ejemplo, chequeos de materiales, tratamientos previos, secuencia de adición de materiales, tiempos de mezclado, temperaturas); | | | |
| **15.57.8** | (h) las instrucciones para cualquier control en proceso con sus límites; | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.57.9** | (i) los requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el etiquetado, y condiciones especiales de conservación; | | | |
| **15.57.10** | (j) las precauciones especiales que se deben mantener. | | | |
| **INSTRUCCIÓN DE ACONDICIONAMIENTO** | | | | |
| **15.58** | ¿Existen instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño y tipo del envase? | | | |
| **15.59** | ¿Las instrucciones de envasado hacen referencia a?: | | | |
| **15.59.1** | (a) el nombre del producto; | | | |
| **15.59.2** | (b) una descripción de la forma farmacéutica, la concentración y donde aplica y el método de aplicación; | | | |
| **15.59.3** | (c) el tamaño del envase expresado en términos de la cantidad, el peso o el volumen del producto en su envase final; | | | |
| **15.59.4** | (d) una lista completa de todos los materiales de envase y empaque necesarios para un tamaño de lote estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia en relación con las especificaciones de cada material de envasado; | | | |
| **15.59.5** | (e) donde sea apropiado, un ejemplo o reproducción de los materiales correspondientes impresos de embalaje y las muestras, donde indique el número de lote y fecha de caducidad del producto | | | |
| **15.59.6** | (f) precauciones especiales que deban seguirse, incluyendo un examen cuidadoso de la zona de envasado y equipos a fin de determinar el despeje de línea antes y después de las operaciones de envase y empaque; | | | |
| **15.59.7** | (g) una descripción de la operación de envase y empaque, incluyendo cualquier operación secundaria significativa, y equipos que se utilizarán; | | | |
| **15.59.8** | (h) detalles de los controles durante el proceso, con instrucciones para el muestreo y límites de aceptación. | | | |
| **15.59.9** | (i) Inactivación de las paredes externas de los recipientes a la salida del área de envase, en caso productos altamente sensibilizantes y/o tóxicos. | | | |
| **REGISTROS DEL PROCESAMIENTO (BATCH RECORD)** | | | | |
| **15.60** | ¿Los registros de fabricación de lote se mantienen para cada lote fabricado? | | | |
| **15.61** | ¿Los registros de fabricación por lotes se basan en las partes correspondientes de las especificaciones actualmente aprobadas en el expediente? | | | |
| **15.62** | ¿El método de preparación de los registros de fabricación está diseñada para evitar la Transcripción de los documentos aprobados? | | | |
| **15.63** | ¿Cuándo el método de preparación de los registros de fabricación es de sistemas informáticos el mismo esta validado? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.64** | ¿Antes de iniciar cualquier etapa de fabricación, se hace un chequeo y registro de que el equipo y la estación de trabajo están libres de productos anteriores, documentos o materiales que no sean necesarios para la fabricación prevista, y que el equipo esté limpio y adecuado para su uso? | | | |
| **15.65** | ¿Durante la fabricación, la información siguiente se registra en el momento en que se toma cada acción, y una vez finalizado el registro es fechada y firmada por la persona responsable de las operaciones de fabricación?: | | | |
| **15.65.1** | (a) el nombre del producto; | | | |
| **15.65.2** | (b) el número del lote que se fabrica; | | | |
| **15.65.3** | (c) las fechas y horas de inicio, de etapas intermedias importantes y de finalización de la producción; | | | |
| **15.65.4** | (d) el nombre de la persona responsable de cada etapa de la producción; | | | |
| **15.65.5** | (e) las iniciales del operador (s) de las diferentes etapas significativas de la producción y, en su caso, de la persona (s) que verifica cada una de estas operaciones (por ejemplo, un peso); | | | |
| **15.65.6** | (f) el número de lote y / o número de control analítico y la cantidad de cada materia prima realmente pesada (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado en el original); | | | |
| **15.65.7** | (g) cualquier operación de tratamiento pertinente o evento y el equipo principal que se utiliza; | | | |
| **15.65.8** | (h) los controles durante los procesos realizados, las iniciales de la persona (s) que lleva a cabo, y los resultados obtenidos; | | | |
| **15.65.9** | (i) la cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas de fabricación (rendimiento), junto con las observaciones o explicaciones de las desviaciones significativas del rendimiento esperado; | | | |
| **15.65.10** | ¿Se registra durante la fabricación la información de los problemas especiales con detalles y con la autorización firmada para cualquier desviación de la fórmula maestra? | | | |
| **REGISTROS DEL RECORD DE ACONDICIONAMIENTO** | | | | |
| **15.66** | ¿Los registro de los lotes (Batch Record) de acondicionamiento se mantienen para cada lote o parte de lote procesado? | | | |
| **15.67** | ¿Los registro de los lotes (Batch Record) de acondicionamiento se basan en las partes de las instrucciones de embalaje aprobados? | | | |
| **15.68** | ¿El método de preparación de los registros para el acondicionamiento está diseñada para evitar errores? | | | |
| **15.69** | ¿El método de preparación de los registros para el acondicionamiento está diseñada para evitar la Transcripción de los documentos aprobados? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.70** | ¿Cuándo el método de preparación de los registros de acondicionamiento es de sistemas informáticos, el mismo esta validado? | | | |
| **15.71** | ¿Antes de iniciar cualquier etapa para el acondicionamiento, se hace un chequeo y registro de que el equipo y la estación de trabajo están libres de productos anteriores, documentos o materiales que no sean necesarios para la fabricación prevista, y que el equipo esté limpio y adecuado para su uso? | | | |
| **15.72** | ¿Durante el acondicionamiento, la información siguiente se registra en el momento en que se toma cada acción, y una vez finalizado el registro es fechada y firmada (o contraseña electrónica) por la persona responsable de las operaciones? | | | |
| **15.72.1** | (a) el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a ser acondicionado, así como el número de lote y la cantidad prevista de producto final que se obtiene, la cantidad efectivamente obtenido y la reconciliación; | | | |
| **15.72.2** | (b) la fecha (s) y hora (s) de las operaciones de acondicionamiento; | | | |
| **15.72.3** | (c) el nombre de la persona responsable de la realización de la operación de acondicionamiento; | | | |
| **15.72.4** | (d) las iniciales de los operadores de los diferentes pasos significativos; | | | |
| **15.72.5** | (e) los controles efectúados para la identidad y conformidad con las instrucciones de embalaje, incluidos los resultados de los controles durante el proceso; | | | |
| **15.72.6** | (f) los detalles de las operaciones de acondicionamiento efectúadas, incluyendo las referencias de los equipos y las líneas de acondicionamiento utilizados, y, Cúando sea necesario, las instrucciones para mantener el producto sin acondicionar o un registro del producto devuelto que no ha sido acondicionado para el área de almacenamiento; | | | |
| **15.72.7** | (g) Cúando sea posible, las muestras de los materiales de acondicionamiento impresos utilizados, incluyendo muestras que llevan la aprobación para la impresión y el control regular (en su caso) del número de lote, fecha de caducidad, y cualquier otro dato sobreimpreso; | | | |
| **15.72.8** | (h) notas sobre cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de acondicionada, con autorización escrita por una persona apropiada; | | | |
| **15.72.9** | (i) la cantidad y el número de referencia o identificación de todos los materiales de envasado impresos y productos a granel expedidos, utilizados, destruidos o devueltos al inventario y las cantidades de productos obtenidos que permita una adecuada conciliación. | | | |
| **LOS PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDAR (SOP) Y LOS REGISTROS** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.73** | ¿Disponen de los procedimientos operativos estándar, conclusiones y registros para?: | | | |
| **15.73.1** | (a) el montaje de equipos y validación; | | | |
| **15.73.2** | (b) Los equipos de análisis y calibración | | | |
| **15.73.3** | (c) el mantenimiento, la limpieza y la desinfección; | | | |
| **15.73.4** | (d) cuestiones de personal, incluyendo la calificación, la formación, la ropa y la higiene; | | | |
| **15.73.5** | (e) monitoreo del medio ambiente; | | | |
| **15.73.6** | (f) el control de plagas; | | | |
| **15.73.7** | (g) las reclamaciones; | | | |
| **15.73.8** | (h) recogidas de producto del mercado | | | |
| **15.73.9** | (i) las devoluciones | | | |
| **15.74** | ¿Disponen de los procedimientos operativos estándar y registros para la recepción de cada entrega de materia prima, material y material de acondicionamiento primario e impreso? | | | |
| **15.75** | ¿Los registros de las entregas de materias primas y materiales incluyen?: | | | |
| **15.75.1** | (a) el nombre del material en los registros de entrega y los contenedores; | | | |
| **15.75.2** | (b) el nombre de "fabrica" y / o código del material si es diferente de (a); | | | |
| **15.75.3** | (c) la fecha de recepción; | | | |
| **15.75.4** | (d) el nombre del proveedor y, si es posible, el nombre del fabricante; | | | |
| **15.75.5** | (e) el número de lote o referencia del fabricante; | | | |
| **15.75.6** | (f) la cantidad total y el número de contenedores recibidos | | | |
| **15.75.7** | (g) el número de lote asignado después de la recepción; | | | |
| **15.75.8** | (h) cualquier comentario relevante (por ejemplo, estado de los contenedores). | | | |
| **15.76** | ¿Existen procedimientos operativos estándar para el etiquetado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, materiales de embalaje y otros materiales, según corresponda? | | | |
| **15.77** | ¿Disponen de los procedimientos operativos estándar para uso, calibración, limpieza, mantenimiento para cada instrumento, equipo y pieza de equipo? | | | |
| **15.78** | ¿Los procedimientos operativos estándar para uso, calibración, limpieza, mantenimiento para cada instrumento, equipo y pieza de equipo se encuentran próximos al equipo? | | | |
| **15.79** | ¿Existen procedimientos operativos estándar para el muestreo en donde se especifique la persona (s) autorizada para tomar las muestras? | | | |
| **15.80** | ¿Las instrucciones de muestreo incluyen la siguiente información?: | | | |
| **15.80.1** | (a) el método de muestreo y el plan de muestreo; | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.80.2** | (b) el equipo a ser usado; | | | |
| **15.80.3** | (c) las precauciones que se deben mantener para evitar la contaminación del material o cualquier deterioro de su calidad; | | | |
| **15.80.4** | (d) la cantidad (s) de la muestra (s) que han de tomarse; | | | |
| **15.80.5** | (e) las instrucciones de cualquier subdivisión requerida de la muestra; | | | |
| **15.80.6** | (f) el tipo de recipiente (s) de muestra a ser utilizada, y si son para el muestreo aséptico o para el muestreo normal, y el etiquetado; | | | |
| **15.80.7** | (g) cualquier precaución específica que deban mantener, sobre todo en lo que respecta a la toma de muestras de material estéril o nocivo. | | | |
| **15.81** | ¿Existe un procedimiento operativo estándar que describe los detalles para asignar el número del lote (sistema de numeración o codificación), con el objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o producto terminado se identifica con un número de lote específico? | | | |
| **15.82** | ¿Los procedimientos operativos estándar para asignar el número de lote que se aplican a la etapa de fabricación y para la fase de acondicionamiento correspondiente están relacionados entre sí? | | | |
| **15.83** | ¿El procedimiento operativo estándar para la asignación del número de lote asegura que los mismos números de lote no serán utilizados en varias ocasiones incluyendo el caso de los reprocesamientos? | | | |
| **15.84** | ¿La asignación del número de lote se registra inmediatamente, por ejemplo, en un libro de registro? | | | |
| **15.85** | ¿El registro de la asignación del número de lote incluye al menos, la fecha de la asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote? | | | |
| **15.86** | ¿Existen procedimientos de ensayo de materias primas, materiales y productos terminados, escritos para las diferentes etapas de la producción? | | | |
| **15.87** | ¿La descripción de los métodos de ensayo incluye los quipos a utilizar y las pruebas se registran? | | | |
| **15.88** | ¿Los registros del análisis incluyen al menos los siguientes datos?: | | | |
| **15.88.1** | (a) el nombre del material o producto y, en su caso, la forma farmacéutica; | | | |
| **15.88.2** | (b) el número de lote y, en su caso, el fabricante y / o distribuidor; | | | |
| **15.88.3** | (c) las referencias a las especificaciones pertinentes y los procedimientos de prueba; | | | |
| **15.88.4** | (d) los resultados de las pruebas, incluidas las observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites); | | | |
| **15.88.5** | (e) fecha (s) y el número de referencia (s) de la prueba; | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.88.6** | (f) las iniciales de las personas que realizaron la prueba; | | | |
| **15.88.7** | (g) la fecha y las iniciales de las personas que verificaron las pruebas y los cálculos, Cúando proceda; | | | |
| **15.88.8** | (h) una declaración de la autorización o el rechazo (u otra decisión de su estado) y la fecha y firma de la persona responsable. | | | |
| **15.89** | ¿Los procedimientos de liberación y rechazo están disponibles para materias primas, los materiales y productos terminados? | | | |
| **15.90** | ¿Para la liberación del producto terminado para la venta está definida la persona autorizada? | | | |
| **15.91** | ¿Se mantienen los registros de la distribución de cada lote de un producto con el fin, por ejemplo, de facilitar la retirada del lote, si es necesario? | | | |
| **15.92** | ¿Se mantienen los registros para los equipos principales y críticos, en su caso, de cualquier validación, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparación de sus actividades, incluyendo las fechas y la identidad de las personas que llevaron a cabo estas operaciones? | | | |
| **15.93** | ¿Disponen de los registros de uso en orden cronológico de los equipos mayores y críticos y de las áreas en las que los productos han sido procesados? | | | |
| **15.94** | ¿Existen procedimientos escritos de asignación de la responsabilidad de la limpieza y la desinfección equipos y materiales que se utilizarán en las instalaciones y equipos a limpiar en donde se describen con suficiente detalle los horarios de limpieza y métodos? | | | |
| **15.95** | ¿Se siguen los procedimientos de limpieza y desinfección de equipos y materiales que se utilizan en las instalaciones? | | | |
| **16** | **BUENAS PRÁCTICAS EN PRODUCCIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **16.1** | ¿Se siguen los procedimientos claramente definidos de conformidad con la fabricación y autorización de comercialización, con el objetivo de obtener productos de la calidad requerida? | | | |
| **16.2** | ¿Toda la manipulación de materiales y productos, como la recepción y la limpieza, cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, transformación, envasado y distribución se hacen de conformidad con los procedimientos o instrucciones escritas y, se deja un registró? | | | |
| **16.3** | ¿Las desviaciones de las instrucciones o procedimientos si se producen, se realizan de acuerdo con el procedimiento aprobado? | | | |
| **16.4** | ¿La autorización de la desviación en el caso de las desviaciones son aprobadas por escrito por la persona designada, con la participación del departamento de control de calidad, Cúando sea apropiado? | | | |

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

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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **16.26** | ¿Los límites establecidos se fijaron acuerdo a los datos obtenidos en los estudios? | | | |
| **16.27** | ¿Los recipientes para el llenado son limpiados antes del llenado? | | | |
| **16.28** | ¿Se tiene un procedimiento que evite y minimice cualquier tipo de contaminación, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas? | | | |
| **16.29** | ¿Las desviaciones significativas del rendimiento esperado son registradas e investigadas? | | | |
| **16.30** | ¿Se realizan chequeos para asegurar que las tuberías y otros equipos utilizados para el transporte de los productos de una zona a otra se conectan de una manera correcta y no son fuente de contaminación? | | | |
| **16.31** | ¿Son desinfectados y almacenados de acuerdo con procedimientos escritos que detallen los límites de la acción de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse, para la tubería utilizada en el transporte de agua destilada o desionizada y, en su caso, otras tuberías de agua? | | | |
| **16.32** | ¿Los equipos e instrumentos de control para mediciones, pesados y registros son mantenidos y calibrados a intervalos predefinidos y se mantiene sus registros? | | | |
| **16.33** | ¿Los instrumentos para llevar a cabo pruebas analíticas son verificados diariamente o antes de su uso? | | | |
| **16.34** | ¿Se indica la fecha de la calibración, mantenimiento y la próxima calibración de los equipos e instrumentos de control para mediciones? | | | |
| **16.35** | Los instrumentos disponen de etiqueta fijada en donde indique estas fechas? | | | |
| **16.36** | ¿Las operaciones de reparación y mantenimiento no re presentan ningún peligro para la calidad de los productos? | | | |
| **OPERACIONES DE ACONDICIONAMIENTO** | | | | |
| **16.37** | ¿En las operaciones de acondicionamiento se presta atención a reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones o sustituciones? | | | |
| **16.38** | ¿Para al acondicionado de los productos diferentes se garantiza que no se realiza en estrecha proximidad a menos que exista segregación física o un sistema alternativo que ofrezca igual seguridad? | | | |
| **16.39** | ¿Antes de iniciar las operaciones de acondicionamiento, se toman las medidas para asegurar que el área de trabajo, líneas de acondicionamiento, máquinas de impresión y otros equipos están limpios y libres de cualquier producto, material o documentos utilizados anteriormente y que no se requieren para la operación actual? | | | |
| **16.40** | ¿La limpieza de líneas de acondicionado se realiza de acuerdo con un procedimiento y existe la lista de verificación apropiada, se llevan los registros? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **16.41** | ¿Cada estación o línea de acondicionamiento, se encuentra señalizada con el nombre y número de lote del producto que se maneja? | | | |
| **16.42** | ¿Si se retrasa el etiquetado, existen los procedimientos adecuados para asegurar que no se pueden producir confusiones o etiquetado incorrecto? | | | |
| **16.43** | ¿Se registra y verifica el proceso de codificado de los datos de impresión (por ejemplo, de los números de código o fechas de vencimiento)? | | | |
| **16.44** | ¿Si la impresión de codificado de datos es realizada de manera manual se revisa a intervalos regulares?, se llevan registros? | | | |
| **16.45** | ¿Se toma especial cuidado Cúando se utilizan etiquetas para los cortes y la sobreimpresiones que se llevan a cabo fuera de línea, y en las operaciones de embalaje manual? | | | |
| **16.46** | ¿Cuándo la verificación en línea de todas las etiquetas se realiza por medios electrónicos automatizados se realiza comprobaciones para asegurar que los lectores de código electrónico, contadores de etiquetas, o dispositivos similares están funcionando correctamente? | | | |
| **16.47** | ¿Cuándo las etiquetas se pegan de manera manual los controles en proceso se realizan con mayor frecuencia? | | | |
| **16.48** | ¿La información Impresa y en relieve sobre los materiales de embalaje son distintos y resistente a la decoloración o el borrado? | | | |
| **16.49** | ¿Los controles en línea se llevan de manera regular sobre el producto durante el acondicionamiento e incluyen al menos las verificaciones sobre?: | | | |
| **16.49.1** | (a) el aspecto general de los envases y empaques; | | | |
| **16.49.2** | (b) si los envases y empaques están completos; | | | |
| **16.49.3** | (c) si se usan los productos y materiales correcto de acondicionamiento; | | | |
| **16.49.4** | (d) si cualquier sobreimpresión es correcta; | | | |
| **16.49.5** | (e) el funcionamiento correcto de los controles de la línea. | | | |
| **16.50** | ¿Los productos que han estado involucrados en un evento inusual durante el acondicionamiento son reintroducidos en el proceso sólo después de la inspección especial? | | | |
| **16.51** | ¿La investigación y la aprobación es realizada por personal autorizado? | | | |
| **16.52** | ¿Se mantiene un registro detallado de la operación de Aprobación para reintroducir en el proceso durante un evento inusual durante el acondicionamiento? | | | |
| **16.53** | ¿Las discrepancias significativas o inusuales observadas durante la conciliación de la cantidad de producto a granel y materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas son investigadas, de manera satisfactoria contabilizada y registrada antes de la liberación? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **16.54** | ¿Al finalizar una operación de acondicionado, los materiales de embalaje, materiales codificados no utilizados son destruidos y la destrucción es registrada? | | | |
| **16.55** | ¿Se sigue el procedimiento documentado de chequeo antes de regresar el material no utilizado y los materiales impreso no codificados son devueltos a las existencias? | | | |
| **17** | **BUENAS PRÁCTICAS EN EL CONTROL DE CALIDAD** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **17.1** | ¿Control de calidad participa en las actividades de muestreo, especificaciones, pruebas de control de calidad, y liberación del producto para la venta? | | | |
| **17.2** | ¿Se garantiza el desarrollo de las pruebas necesarias y pertinentes para que los materiales no sean liberados para su uso, ni los productos despachados a venta o suministro, hasta que su calidad ha sido analizada satisfactoria? | | | |
| **17.3** | ¿El control de calidad participa en todas las decisiones relativas a la calidad del producto? | | | |
| **17.4** | ¿La función de control de calidad es independiente de los demás departamentos y está bajo la autoridad de una persona con calificaciones y experiencia apropiadas, que tiene uno o varios laboratorios de control a su disposición? | | | |
| **17.5** | ¿El establecimiento dispone de personal responsable de las funciones de control de calidad? | | | |
| **17.6** | ¿Se encuentran disponibles los recursos adecuados para asegurar que todos los aspectos de control de calidad se lleven a cabo de manera eficaz y fiable? | | | |
| **17.7** | ¿Dentro de Los requisitos básicos para el control de calidad se encuentran los siguientes aspectos?: | | | |
| **17.7.1** | (a) instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados y disponibles para el muestreo, la inspección y análisis de materias primas, materiales de empaque y envase, y productos intermedios, a granel y productos terminados, y en su caso para el monitoreo de las condiciones ambientales para los propósitos de Buenas Prácticas de Manufactura; | | | |
| **17.7.2** | (b) las muestras de materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, productos a granel y productos terminados son muestreados con métodos y personal aprobados por el departamento de control de calidad; | | | |
| **17.7.3** | (c) se deben realizar la calificación y validación; | | | |
| **17.7.4** | (d) los registros deben ser presentados (de forma manual y/o mediante el registro de instrumentos), que demuestre que los procedimientos efectivamente se han llevado en el muestreo, inspección y aprobación, y que las desviaciones han sido totalmente registrada e investigada; | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **17.7.5** | (e) los productos terminados deben contener las materias primas que cumplen con la composición cualitativa y cuantitativa del producto objeto de la autorización de comercialización; los materias primas deben ser de la pureza requerida, en su envase adecuado y etiquetados correctamente; | | | |
| **17.7.6** | (f) los registros deben ser de los resultados de la inspección y ensayos de los materiales y los intermedios, a granel y productos terminados contra las especificaciones; la evaluación del producto debe incluir una revisión y evaluación de la documentación pertinente de producción y una evaluación de las desviaciones de los procedimientos especificados; | | | |
| **17.7.7** | (g) ningún lote de producto se debe poner a la venta antes de la certificación por la persona (s) autorizada, se de indicar que el mismo está en conformidad con los requisitos del regustro sanitario | | | |
| **17.7.8** | (h) Se conservan muestras suficientes de materiales de partida y de los productos para permitir el análisis futuro del producto, si es necesario; el producto retenido se mantiene en su envase final a menos que el paquete sea excepcionalmente grande. | | | |
| **17.8** | ¿Dentro de las funciones de control de calidad se tienen establecidas las siguientes: validar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, para: | | | |
| **17.9** | Evaluar, mantener y almacenar las sustancias patrones de referencia | | | |
| **17.10** | Garantizar el correcto etiquetado de los materiales de envases y productos | | | |
| **17.11** | Participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto | | | |
| **17.12** | Participar en el monitoreo del medio ambiente | | | |
| **17.13** | Participación en el manejo e investigación de los resultados fuera de especificación | | | |
| **17.14** | ¿Se llevan los registros de las actividades de control de calidad? | | | |
| **17.15** | ¿La evaluación de los productos terminados abarca todos los factores pertinentes, entre ellos las condiciones de producción, los resultados de controles en proceso, la documentación de la fabricación (incluido el acondicionamiento), el cumplimiento de las especificaciones para el producto terminado, y un examen del paquete final? | | | |
| **17.16** | ¿El personal de control de calidad tiene acceso a las áreas de producción para el muestreo y la investigación, según corresponda? | | | |
| **CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA, PRODUCTOS INTERMEDIOS, A GRANEL Y PRODUCTOS TERMINADOS** | | | | |
| **17.17** | ¿Para todas las pruebas de control de calidad se siguen las instrucciones dadas en el procedimiento escrito correspondiente para cada material o producto? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **17.18** | ¿Los resultados de las pruebas son revisados por el supervisor antes de que el material o producto sea liberado o rechazado? | | | |
| **17.19** | ¿Las muestras de retención son representativas de los lotes de materiales de los que se muestreen, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado? | | | |
| **17.20** | ¿El muestreo se lleva a cabo con cuidado para evitar la contaminación u otros efectos adversos en la calidad? | | | |
| **17.21** | ¿Los envases que han sido incluidos en el muestreo son marcados después del muestreo? | | | |
| **17.22** | ¿Se tiene el cuidado durante el muestreo para evitar contaminación o la mezcla de, o por, el material que se muestrea? | | | |
| **17.23** | ¿Todo el equipo de muestreo que entra en contacto con el material se encuentra limpio? | | | |
| **17.24** | ¿Se toman las precauciones especiales durante el muestreo particularmente con los materiales peligrosos o potentes? | | | |
| **17.25** | ¿El equipo de muestreo es limpiado y si resulta necesario, esterilizado antes y después de cada uso y se guarda separadamente de otros equipos de laboratorio? | | | |
| **17.26** | ¿El contenedor de muestras lleva una etiqueta que indique lo siguiente? | | | |
| **17.26.1** | (a) el nombre del material de la muestra; | | | |
| **17.26.2** | (b) el número de lote; | | | |
| **17.26.3** | (c) el número del recipiente del que se haya tomado la muestra; | | | |
| **17.26.4** | d) el número de la muestra; | | | |
| **17.26.5** | (e) la firma de la persona que ha tomado la muestra; | | | |
| **17.26.6** | (f) la fecha del muestreo | | | |
| **17.26.7** | (g) condiciones de almacenamiento | | | |
| **17.27** | ¿Los resultados Fuera de las especificaciones obtenidas durante las pruebas realizadas a los materiales, materias primas o productos son investigados de acuerdo con un procedimiento aprobado? | | | |
| **17.28** | ¿Disponen de los registros de estas investigaciones? | | | |
| **REQUISITOS DE LOS ENSAYOS<br>MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO** | | | | |
| **17.29** | ¿Antes de liberar una materia prima o material de envase y empaque para su uso, el Gerente de Control de Calidad garantiza que los materiales han sido probados para determinar su conformidad con las especificaciones de identidad, potencia, pureza y otros parámetros de calidad? | | | |
| **17.30** | ¿Se adoptan procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada contenedor de materia prima? | | | |
| **17.31** | ¿Cada lote de los materiales de acondicionamiento impresos es examinado después de la recepción? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **17.32** | ¿Se acepta los certificados de análisis de los proveedores en lugar de realizas las pruebas? | | | |
| **17.33** | ¿La aceptación del certificado del análisis del proveedor es complementada mediante la validación periódica adecuada de los resultados de las pruebas del proveedor acorde a las secciones 8.8 y 8.9 y por medio de auditorías in situ de las capacidades del proveedor? | | | |
| **17.34** | ¿Los certificados de los análisis entregados por parte proveedor son originales? | | | |
| **17.35** | ¿Los certificados contienen al menos la siguiente información? | | | |
| **17.35.1** | (a) la identificación (nombre y dirección) del proveedor de emisión; | | | |
| **17.35.2** | (b) la firma del funcionario competente, y la declaración de la idoneidad del mismo; | | | |
| **17.35.3** | (c) el nombre del material ensayado; | | | |
| **17.35.4** | (d) el número de lote del material ensayado; | | | |
| **17.35.5** | (e) las especificaciones y los métodos utilizados; | | | |
| **17.35.6** | (f) los resultados de las pruebas obtenidos; | | | |
| **17.35.7** | (g) la fecha de la prueba | | | |
| **CONTROL EN PROCESOS** | | | | |
| **17.36** | ¿Los Registros de control en proceso son mantenidos y forman parte de los registros de los lotes? | | | |
| **PRODUCTOS TERMINADOS** | | | | |
| **17.37** | ¿Para cada lote de producto farmacéutico terminado, existe el concepto apropiado del laboratorio de control de calidad de la conformidad de cumplimiento a su especificación de producto terminado antes de su liberación? | | | |
| **17.38** | ¿Los Productos que no cumplan con las especificaciones establecidas o cualquier otro criterio de calidad pertinentes son rechazados? | | | |
| **REVISION DE REGISTROS DE LOTES O BATCH RECORD** | | | | |
| **17.39** | ¿Los registros de producción y control de calidad son revisados como parte del proceso de aprobación de la liberación de los lotes? | | | |
| **17.40** | ¿Cualquier divergencia o el “No cumple” de un lote para cumplir con sus especificaciones son completamente investigados? | | | |
| **17.41** | ¿La investigación de la divergencia o el “No cumple” de un lote para cumplir con sus especificaciones se extiende a otros lotes del mismo producto y otros productos que se han asociado con el fracaso (no cumple) o discrepancia específica? Disponen de los registros de esta investigación, donde se incluye la conclusión y las medidas de seguimiento? | | | |
| **17.42** | ¿Las muestras de retención de cada lote de producto terminado son mantenidas por lo menos durante un año después de la fecha de caducidad? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **17.43** | ¿Los productos terminados son mantenidos en sus envases finales y almacenados en las condiciones recomendadas? | | | |
| **17.44** | ¿Las muestras de los principios activos son conservadas durante al menos un año después de la fecha de caducidad del producto acabado correspondiente? En caso de muestras voluminosas pueden ser mantenidas en recipientes de menor tamaño? | | | |
| **17.45** | ¿Las demás materias primas (diferentes solventes, gases y agua) se conservan durante un mínimo de dos años, si su estabilidad lo permite? | | | |
| **17.46** | ¿Las muestras de retención de materiales y productos son de la cantidad suficiente para permitir al menos dos nuevos análisis? | | | |
| **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD** | | | | |
| **17.47** | ¿Control de Calidad evalúa la calidad y la estabilidad de los medicamentos terminados y, Cúando sea necesario, de los materiales y productos intermedios? | | | |
| **17.48** | ¿Control de Calidad establece las fechas de caducidad y especificaciones de vida útil sobre la base de pruebas de estabilidad relacionados con las condiciones de almacenamiento? | | | |
| **17.49** | ¿Cuentan con un programa escrito y permanente de la determinación de la estabilidad acorde a la normativa actual vigente, el mismo incluye los siguientes elementos? | | | |
| **17.49.1** | (a) una descripción completa del medicamento incluyendo su envase implicado en el estudio; | | | |
| **17.49.2** | (b) el conjunto completo de los parámetros y métodos de prueba, que describe todas las pruebas para la potencia, pureza y características físicas y pruebas documentadas de que estas pruebas son indicadores de la estabilidad; | | | |
| **17.49.3** | (c) disposiciones para la inclusión de un número suficiente de lotes; | | | |
| **17.49.4** | (d) el cronograma de pruebas para cada medicamento; | | | |
| **17.49.5** | (e) la existencia de condiciones especiales de conservación; | | | |
| **17.49.6** | (f) el suministro de muestra de retención adecuada; | | | |
| **17.49.7** | (g) condiciones en las cuales se realiza el estudio acorde a la normativa vigente | | | |
| **17.49.8** | h) un resumen de todos los datos generados, incluyendo la evaluación y las conclusiones del estudio | | | |
| **17.50** | ¿La estabilidad es determinada antes de la comercialización y después de cualquier cambio significativo en los procesos, equipos, materias primas, materiales de envase primario y ha sido informado a las autoridades sanitarias competentes, Cúando sea necesario? | | | |
| **SECCIÓN II** | | | | |
| **18** | **ANÁLISIS DE RIESGO Y PUNTOS CRITICOS DE CONTROL (HACCP)** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **18.1** | ¿Existe compromiso por parte de la gerencia para la implementación del sistema HACCP? | | | |
| **18.2** | ¿Se revisa y supervisa la implementación de HACCP? | | | |
| **18.3** | ¿Los formatos del plan HACCP son específicos de un producto, proceso u operación? | | | |
| | **ENTRENAMIENTO Y EDUCACIÓN** | | | |
| **18.4** | ¿Se desarrolla una capacitación específica para respaldar un plan HACCP? | | | |
| **18.5** | ¿Se elaboran instrucciones y procedimientos de trabajo que definan las tareas del personal operativo que se colocará en cada punto crítico de control? | | | |
| **18.6** | ¿Se proporciona capacitación específica en las tareas de los empleados que monitorean cada PCC? | | | |
| **18.7** | ¿Se proporciona capacitación conjunta del personal industrial y las autoridades de control para alentar y mantener un diálogo continuo y crear un clima de entendimiento en la aplicación práctica del sistema de HACCP | | | |
| **18.8** | ¿Los empleados comprenden qué es el sistema HACCP? | | | |
| **18.9** | ¿Se proporciona los materiales y los equipos necesarios para controlar los PCC? | | | |
| | **EQUIPO HACCP** | | | |
| **18.10** | ¿Los miembros del equipo representan todas las disciplinas relevantes, tales como investigación y desarrollo, producción, control de calidad, garantía de calidad, microbiología, ingeniería y distribución u otras, según corresponda? | | | |
| **18.11** | ¿Los miembros del equipo tienen conocimientos específicos y experiencia sobre el producto y el proceso? | | | |
| **18.12** | Los miembros del equipo son capaces de: | | | |
| **18.13** | a. realizar un análisis de peligros | | | |
| **18.14** | b. identificar peligros potenciales | | | |
| **18.15** | c. identificar los peligros que deberían controlarse | | | |
| **18.16** | d. recomendar controles y límites críticos | | | |
| **18.17** | e. diseñar procedimientos para el monitoreo y la verificación | | | |
| **18.18** | f. recomendar acciones correctivas apropiadas Cúando ocurren desviaciones | | | |
| **18.19** | g. verificar el plan HACCP | | | |
| **18.20** | ¿El alcance del plan HACCP describe el segmento del proceso involucrado e identifica las clases de peligros a abordar? | | | |
| | **PRODUCTO Y PROCESO** | | | |
| **18.21** | ¿Se elabora(ó) una descripción completa del producto y el proceso (incluye información de calidad relevante)? | | | |
| **18.22** | ¿Se describe el método de distribución y transporte?, especialmente Cúando los productos son termolábiles | | | |

**FORMATO 2**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **DIAGRAMA DE FLUJO** | | | | |
| **18.23** | ¿El diagrama de flujo es(fue) construido por el equipo HACCP? | | | |
| **18.24** | ¿El diagrama de flujo cubre todas las operaciones y decisiones en un proceso? | | | |
| **18.25** | ¿El equipo HACCP confirma la operación de procesamiento contra el diagrama de flujo durante todas las etapas y horas de operación? | | | |
| **18.26** | ¿Las enmiendas al diagrama de flujo se realizan Cúando corresponda y se documentan? | | | |
| **ANÁLISIS DE PELIGROS** | | | | |
| **18.27** | ¿El equipo HACCP enumera todos los peligros que se pueden esperar razonablemente en cada paso desde la producción, prueba y distribución hasta el punto de uso? | | | |
| **18.28** | El análisis de riesgos incluye: | | | |
| **18.28.1** | a. la probabilidad de aparición de peligros y la gravedad de sus efectos adversos para la salud | | | |
| **18.28.2** | b. la evaluación cualitativa y / o cuantitativa de la presencia de peligros | | | |
| **18.28.3** | c. la supervivencia o multiplicación de microorganismos de interés | | | |
| **18.28.4** | d. la producción o persistencia en drogas de toxinas, productos químicos o agentes físicos | | | |
| **18.28.5** | e. las condiciones que conducen a lo anterior | | | |
| **18.29** | ¿El equipo HACCP realiza una evaluación de riesgos, donde estimen la gravedad de los peligros potenciales y la probabilidad de que ocurran? | | | |
| **18.30** | ¿El equipo decide qué riesgos potenciales deben abordarse en el plan HACCP, y qué medidas de control existen, si las hay, se aplican para cada peligro? | | | |
| **PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL (PCC)** | | | | |
| **18.31** | ¿Se proporciona capacitación en el uso de árboles de decisión? | | | |
| **18.32** | En caso de ser necesario, ¿se han modificado los procesos o etapas para incluir medidas de control? | | | |
| **18.33** | ¿Se especifican y se verifican los límites críticos? | | | |
| **18.34** | ¿Los límites críticos se encuentran basados científicamente? | | | |
| **18.35** | ¿Se registra el monitoreo de un PCC en relación con sus límites críticos? | | | |
| **18.36** | En base al monitoreo de los PCC, ¿se realizan los ajustes necesarios para evitar desviaciones? | | | |
| **18.37** | ¿La información obtenida durante el monitoreo de los PCC es evaluada? | | | |
| **18.38** | En referencia a la pregunta anterior, ¿se realizan las acciones correctivas pertinentes? | | | |
| **18.39** | ¿La cantidad o frecuencia de monitoreo debe ser suficiente para garantizar que el PCCP esté bajo control? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **18.40** | ¿El personal que realiza el monitoreo de PCC y las medidas de control, son capacitados en los procedimientos de monitoreo? | | | |
| **18.41** | ¿Todos los registros y documentos asociados con el monitoreo de PCC son firmados y fechados por la(s) persona(s) que realizan el monitoreo y por un(os) auditor(es) responsable(s) de la compañía? | | | |
| **ACCIONES CORRECTIVAS** | | | | |
| **18.42** | ¿Cuentan con acciones correctivas específicas para cada CCP en el sistema HACCP a fin de tratar las desviaciones Cúando ocurran? | | | |
| **18.43** | Las acciones correctivas incluyen: | | | |
| **18.44** | a. determinación y corrección de la causa del incumplimiento | | | |
| **18.45** | b. determinación de la disposición del producto no conforme | | | |
| **18.46** | c. registro de las acciones correctivas que se han tomado | | | |
| **18.47** | ¿Las acciones correctivas específicas están incluidas en el plan HACCP? | | | |
| **18.48** | ¿Los procedimientos de desviación y disposición del producto están documentados en los registros HACCP? | | | |
| **VERIFICACIÓN** | | | | |
| **18.49** | ¿Se encuentran establecidos los procedimientos para la verificación? | | | |
| **18.50** | ¿La frecuencia de la verificación confirma el correcto funcionamiento del sistema HACCP? | | | |
| **18.51** | La información revisada para verificar el plan HACCP incluye: | | | |
| **18.51.1** | a. asesoramiento de expertos y estudios científicos | | | |
| **18.51.2** | b. observaciones, mediciones y evaluaciones en la planta | | | |
| **18.52** | ¿Las verificaciones posteriores son realizadas y documentadas por un equipo de HACCP o un experto independiente? | | | |
| **18.53** | ¿Se realizan evaluaciones exhaustivas periódicas del sistema HACCP por un tercero imparcial e independiente? | | | |
| **18.54** | ¿La verificación exhaustiva se realiza para garantizar que el plan HACCP esté dando como resultado el control de los peligros? | | | |
| **18.55** | ¿Las personas que realizan verificaciones tienen experiencia técnica apropiada para realizar esta función? | | | |
| **DOCUMENTACIÓN Y MANTENIMIENTO DE REGISTROS** | | | | |
| **18.56** | ¿Se mantiene la documentación relacionada con el sistema HACCP en orden y clasificada? | | | |
| **18.57** | ¿Los registros son eficientes y precisos? | | | |
| **18.58** | ¿La documentación es apropiada para la naturaleza y el tamaño de la operación? | | | |
| **SECCIÓN III** | | | | |

**FORMATO 2**

| 19 | PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTÉRILES | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **19.1** | ¿El test de esterilidad al producto terminado es considerado como un último ensayo de una serie de controles para asegurar la esterilidad? | | | |
| **19.2** | ¿La prueba de esterilidad y endotoxinas esta validada por producto? | | | |
| **19.3** | ¿Las muestras tomadas para análisis de control de calidad para la prueba de esterilidad son representativas de todo el lote y se toman de acuerdo al riesgo de contaminación? | | | |
| **19.4** | ¿Para los productos llenados asépticamente las muestras son tomadas al principio, mitad, final y durante las interrupciones del proceso del llenado? | | | |
| **19.5** | ¿Para los productos esterilizados terminalmente por calor húmedo y seco, las muestras tomadas incluyen el punto más frio del sistema de esterilización? | | | |
| **19.6** | ¿Para el caso de productos con esterilización terminal, el ciclo de esterilización se encuentra validado? | | | |
| **19.7** | ¿Para el caso de productos procesados asépticamente, el llenado aséptico validado se encuentra realizado al menos cada seis meses? | | | |
| **19.8** | ¿Se encuentran disponibles los registros de fabricación, de los lotes para la ejecución de las validaciones de llenado aséptico que incluyan todas las formas farmacéuticas en las presentaciones a ser manufacturadas? | | | |
| **19.9** | ¿Existen registros de los monitoreos de las condiciones ambientales, superficie y personal del área de llenado para cada lote de fabricación? | | | |
| **19.10** | ¿Se usa una farmacopea oficial para la validación y ejecución de la prueba de esterilidad? | | | |
| **19.11** | ¿La liberación del producto se realiza de manera tradicional o se utiliza liberación paramétrica conforme a los requerimientos de las farmacopeas oficiales y lo aceptado en el registro sanitario otorgado por la autoridad sanitaria? | | | |
| **19.12** | ¿Cuándo se utiliza liberación paramétrica cuenta con los registros de validación de procesos y de seguimiento del proceso de manufactura? | | | |
| **19.13** | ¿Se realiza prueba de endotoxinas bacterianas para: agua para inyección y producto terminado? | | | |
| **19.14** | ¿El método para el ensayo de endotoxinas bacterianas se encuentra validado para cada tipo de producto, y es acorde a las farmacopeas oficiales? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **19.15** | ¿Para soluciones de gran volumen además de los ensayos descritos en las monografías del producto terminado, se realiza el monitoreo de endotoxinas al agua para inyección y productos intermedios usados en la fabricación de estos productos? | | | |
| **19.16** | ¿En caso de resultados de análisis por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias? | | | |
| **19.17** | ¿En caso de utilizar métodos alternativos a los de las farmacopeas los mismos se encuentran validados, justificados y autorizados? | | | |
| **19.18** | ¿En caso de utilizar métodos microbiológicos rápidos para el reemplazo de los métodos microbiológicos tradicionales, por ejemplo para el agua, medio ambiente o la carga biológica, los mismos se encuentran validados y existe una evaluación comparativa del método rápido contra el método farmacopeico? | | | |
| **20** | **SANITIZACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **20.1** | ¿Existe procedimiento escrito para sanitización de áreas limpias, y establece una limpieza profunda? | | | |
| **20.2** | ¿Usan más de un tipo de agente sanitizante para la desinfección? | | | |
| **20.3** | ¿Existe programa escrito para la sanitización de las áreas limpias, se establece su frecuencia y se llevan registros? | | | |
| **20.4** | ¿Se realiza monitoreo microbiológico frecuente para identificar la cepas emergentes de microorganismos resistentes contra los cuales el procedimiento de limpieza es ineficaz? | | | |
| **20.5** | ¿El programa de desinfección incluye un agente esporicida? | | | |
| **20.6** | ¿Se encuentran validadas la efectividad y eficacia de los sanitizantes aplicados en los diferentes materiales? | | | |
| **20.7** | ¿Los procedimientos de limpieza se encuentran validados al menos con tres lotes? | | | |
| **20.8** | ¿En la validación del proceso de limpieza fue considerada la remoción de los agentes desinfectantes y las concentraciones residuales de los mismos? | | | |
| **20.9** | ¿Qué tipo de agentes sanitizantes utilizan? NOTA: La luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química. | | | |
| **20.10** | ¿Los detergentes y desinfectantes son monitoreados microbiológicamente? | | | |
| **20.11** | ¿Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes se guardan en recipientes previamente limpios? | | | |
| **20.12** | ¿Para las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes, está establecido el periodo de almacenamiento? | | | |

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

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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **21.18** | ¿El límite de cambios por hora corresponde a no menos de 20 cambios por hora para grados B, C y D o el número de cambios de hora es el adecuado para el tamaño del área de trabajo, equipos y personal presentes en ella y está correctamente justificado? | | | |
| **21.19** | ¿Los filtros de partículas de alta eficiencia son sometidos a pruebas de fugas durante su instalación de acuerdo con la norma ISO 14644 y son verificadas con una periodicidad de 6 a 12 meses como máximo? | | | |
| **21.20** | ¿La prueba de fugas se realiza teniendo en cuenta tanto la superficie filtrante como el marco de los filtros? | | | |
| **21.21** | ¿El aerosol seleccionado para la prueba de fuga de los filtros HEPA, no promueve el crecimiento microbiano y está compuesto por un número suficiente de partículas con el tamaño apropiado de acuerdo a la eficiencia del filtro? | | | |
| **21.22** | ¿La reparación u obturación de las perforaciones de los filtros HEPA es permitido siempre que el tamaño de las reparaciones y los procedimientos sigan las recomendaciones de la norma ISO 1822? | | | |
| **21.23** | ¿Las áreas limpias donde se encuentran instalados los equipos están clasificados de acuerdo con la norma ISO 14644? | | | |
| **21.24** | ¿Los resultados de los estudios de clasificación son claramente diferenciados de los resultados del monitoreo ambiental rutinario de los procesos en operación? | | | |
| **21.25** | ¿Para la clasificación de las áreas Grado A, el volumen de aire tomado corresponde como mínimo a 1 metro cubico y el mismo es tomado por cada punto de muestreo (locación)? | | | |
| **21.26** | ¿Para la clasificación del área grado A (ISO 4.8) se toma como referencia el límite de partículas mayores o iguales a 5 micrómetros? | | | |
| **21.27** | ¿Para la clasificación de áreas Grado B (en reposo) la clasificación de partículas en el aire es ISO 5 para ambos tamaños de partícula considerados? | | | |
| **21.28** | ¿Para áreas Grados C y D en reposo y en operación la clasificación de partículas en el aire es ISO 7 y 8 respectivamente? | | | |
| **21.29** | ¿El número mínimo de puntos de muestreo y el tamaño de la muestra está basado en el límite de la clase de mayor tamaño de partícula de acuerdo con la guía ISO 14644? | | | |
| **21.30** | ¿Para los grados inferiores (C) en operación y (D) en reposo el volumen de la muestra por locación es de al menos dos litros y los tiempos de muestreo por locación son de al menos un minuto? | | | |
| **21.31** | ¿Los contadores de partículas portátiles tienen una tubería de tramo corto para el muestreo? | | | |
| **21.32** | ¿Para los sistemas de flujo de aire unidireccional se utilizan las muestreadores de cabeza isocinéticas? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **21.33** | ¿Para la clasificación de áreas en condiciones de operación se toman como referencia la norma ISO 14644 y se aplican las pruebas en ellas recomendadas para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación de área? | | | |
| **21.34** | ¿El conteo de partículas en las condiciones de reposo se realiza después de una limpieza superficial y alrededor de 15 a 20 minutos después de terminado los procesos de operación? | | | |
| **21.35** | ¿El conteo de partículas en las condiciones de operación para Grado A se mantiene en el área circundante a la de llenado? | | | |
| **21.36** | ¿El contenido de partículas es monitoreado rutinariamente en las diferentes áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire durante el proceso de operación? y ¿Las locaciones monitoreadas son elegidas en un estudio formal de análisis de riesgo? | | | |
| **21.37** | ¿Para zonas grado A el monitoreo de partículas se realiza durante toda la duración de los procesos críticos de fabricación incluyendo el montaje de los equipos salvo en aquellos casos donde el contador pudiera dañarse por contaminantes provenientes del proceso o presentar riesgo, por ejemplo, el caso de procesos de microorganismos vivos o materiales radiológicos? ¿En tales casos el monitoreo se realiza durante las operaciones de puesta a punto de equipos antes de la exposición del contador de partículas al riesgo de contaminación? | | | |
| **21.38** | ¿Durante la simulación de procesos se realiza monitoreo de partículas viables y no viables? | | | |
| **21.39** | ¿En las áreas grado A el monitoreo de partículas es realizado en una frecuencia y tamaño de muestra tales que todas las intervenciones, eventos transitorios y cualquier falla del sistema pueda ser registrado? ¿Cuentan con alarmas que se activen en caso de exceder los límites de alerta? | | | |
| **21.40** | ¿Están definidos los criterios para aceptar resultados de tamaño de partícula mayores a 5 micras en el punto de llenado Cúando el proceso está en curso? | | | |
| **21.41** | ¿Se le da igual tratamiento a las áreas grado B en cuanto al monitoreo de tamaño de partículas? ¿Si la frecuencia es disminuida, se determina por la efectividad de segregación entre áreas adyacentes grado A y B? | | | |
| **21.42** | ¿Para las áreas grado B el monitoreo de partículas viables y no viables es realizado con una frecuencia y un tamaño de muestra, de tal manera que se detecten los cambios en el sistema y el deterioro del mismo y se tomen las medidas necesarias en caso que se excedan los límites de alerta? | | | |
| **21.43** | ¿El sistema de conteo de partículas está conformado por contadores independientes o por sistemas combinados? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **21.44** | ¿El tamaño de muestra usado para el propósito de monitoreo es funcional y depende de la velocidad del flujo de muestreo usado por sistema? | | | |
| **21.45** | ¿El monitoreo de contenido de partículas para las áreas grado C y grado D en operación es llevado a cabo basado en la administración del riesgo? | | | |
| **21.46** | ¿Los límites de alerta y acción están definidos con base en la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo? ¿Se sigue frecuencia recomendada de limpieza? ¿La temperatura y humedad no interfiere en los parámetros de limpieza? | | | |
| **21.47** | ¿Son considerados otros monitoreos microbiológicos después de la validación de los sistemas o después de la limpieza y desinfección? | | | |
| **21.48** | ¿Están establecidos los límites de alerta y de acción para el conteo de partículas viables y no viables durante la operación? y ¿Se evalúa la tendencia del monitoreo de de ambientes e instalaciones? | | | |
| **21.49** | ¿Están establecidos los límites de alerta y de acción para el conteo de partículas viables y no viables durante la operación? y ¿Se evalúa la tendencia del monitoreo de ambientes e instalaciones? | | | |
| **21.50** | ¿Si los resultados del monitoreo exceden los límites definidos se inicia una investigación y se toman las acciones correctivas, lo anterior acorde al procedimiento establecido? | | | |
| **21.51** | ¿En caso de resultados por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias de acuerdo a procedimiento establecido? | | | |
| **21.52** | ¿Las condiciones en “estado de reposo” son alcanzadas en ausencia del personal operativo luego de un breve periodo de “limpieza” o “tiempo de recuperación” por ejemplo de alrededor de 15 a 30 minutos, dicho “tiempo de recuperación” se determinada acorde a lo establecido en la guía ISO 14644? | | | |
| **22** | **PRODUCTOS DE ESTERILIZACIÓN TERMINAL** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **22.1** | ¿Los componentes de la mayoría de estos productos son alistados por lo menos en área grado D? | | | |
| **22.2** | ¿Si los componentes (son susceptibles de un alto riesgo de contaminación microbiológica) la preparación o alistamiento es realizada por lo menos en área grado C? | | | |
| **22.3** | ¿El llenado de productos para esterilización terminal se realiza al menos en áreas grado (C)? | | | |
| **22.4** | ¿El llenado de productos para esterilización terminal que se realiza en las condiciones de baja velocidad de operación, recipientes de boca ancha, productos de administración parenteral o si es expuesto por algunos segundos antes del sellado se realiza en áreas grado (A) y con ambiente circulante al menos grado C? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **22.5** | ¿La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones se realiza en áreas con ambiente al menos grado (C) antes de la esterilización terminal? | | | |
| **23** | **PREPARACIONES ASÉPTICAS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **23.1** | ¿Los materiales después del lavado son manejados en ambientes al menos grado (D)? | | | |
| **23.2** | ¿La manipulación de materiales y componentes estériles de partida es realizada en grado A y ambiente circulante grado B o en su defecto son sometidos a esterilización o filtración esterilizante? | | | |
| **23.3** | ¿La preparación de las soluciones para ser esterilizadas por filtración son realizadas al menos en ambiente grado (C)? | | | |
| **23.4** | ¿Si las soluciones no son sometidas a filtración esterilizante, la preparación de los materiales y productos es realizada en ambiente grado (A) con circundante ambiente grado (B)? | | | |
| **23.5** | ¿La manipulación y llenado de productos preparados asépticamente, así como la manipulación de equipos estériles expuestos es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B)? | | | |
| **23.6** | ¿El transporte de envases parcialmente cerrados (como aquellos usados en procesó de liofilización) antes del taponado completo es realizado en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado B, o en su defecto transferidos en bandejas selladas en ambiente grado (B)? | | | |
| **23.7** | ¿La preparación y llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B), Cúando el producto es expuesto y subsecuente filtrado? | | | |
| **24** | **PROCESAMIENTO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **24.1** | ¿Se toman las precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso incluyendo las etapas previas a la esterilización? | | | |
| **24.2** | ¿La validación de procesamiento aséptico se realiza utilizando un medio de nutritivo? | | | |
| **24.3** | ¿El medio nutritivo estéril usado es equivalente a la forma farmacéutica del producto, cumple además con criterios la traslucidez, no selectivo, filtrable e idoneidad para la esterilización del mismo? ¿Además, se tienen en cuentan el tipo y clase de gases que entran en contacto con el producto dentro de los procesos de manufactura y su influencia en los medios nutritivos? | | | |
| **24.4** | ¿La validación del procesamiento aséptico simula todos los pasos rutinarios lo más fiel posible a la manufactura del producto (para procesos como liofilización, adiciones asépticas y otras, son simuladas de tal forma que no se afecten las propiedades del medio nutritivo)? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **24.5** | ¿El proceso de la validación incluye tres simulaciones consecutivas satisfactorias? | | | |
| **24.6** | ¿El ensayo de la simulación del proceso es repetido a intervalos definidos y después de cualquier cambio significativo en equipos y procesos, sistemas de aire filtrado? ¿El proceso de simulación incorpora actividades e intervenciones que puedan ocurrir durante la producción normal también como las que se puedan presentar en el peor de los casos? ¿ la simulación es representativa de cada turno y cada cambio de turno de personal? | | | |
| **24.7** | ¿El número de envases llenados asépticamente durante la validación de llenado aséptico es suficiente para asegurar la validez de la evaluación? | | | |
| **24.8** | ¿El número de unidades envasada en la validación de llenado aséptico para lotes comerciales menores a 5000 unidades es al menos igual al tamaño del lote comercial? | | | |
| **24.9** | ¿Los resultados en las pruebas de llenado aséptico se ajustan a lo establecido en los lineamientos del informe 45 de la OMS en relación al número de unidades envasadas así como a los criterios de aceptación? | | | |
| **24.10** | ¿Para cualquier tamaño, si encuentra contaminaciones microbiológicas esporádicas en los muestreos ambientales se realiza una investigación? ¿Cuándo son frecuentes se incluye el impacto potencial del aseguramiento de la esterilidad a lotes manufacturados desde el último llenado aséptico exitosamente realizado? | | | |
| **24.11** | ¿Se toman especiales cuidados para asegurar que la validación no comprometa los procesos? | | | |
| **24.12** | ¿Se monitorea el cumplimiento de las especificaciones químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas, Cúando lo requiera, a los diferentes tipos de agua? | | | |
| **24.13** | ¿El agua cumple con las especificaciones apropiadas para su uso acorde a las farmacopeas oficiales? | | | |
| **24.14** | ¿Se mantienen los registros de los monitoreos químicos, microbiológicos, endotoxina bacterianas del agua grado farmacéutico de acuerdo a su uso y de cualquier acción tomada Cúando se encuentran resultados por fuera de especificación? | | | |
| **24.15** | ¿Las actividades en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas son mantenidas al mínimo? | | | |
| **24.16** | ¿El movimiento del personal en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas es controlado y metódico? | | | |
| **24.17** | ¿Las condiciones de temperatura y humedad son cómodas para personal operativo? | | | |
| **24.18** | ¿Está restringida la presencia de los materiales y recipientes que desprenden partículas en áreas limpias y prohibidas en especial durante el proceso aséptico? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **24.19** | ¿Después de la limpieza final de los componentes, los contenedores de producto intermedio y equipos son manipulados de tal manera que no se contaminen? | | | |
| **24.20** | ¿El estado del procesamiento, los componentes, producto intermedio, contenedores y equipos están adecuadamente identificados? | | | |
| **24.21** | ¿Esta validado el tiempo de almacenamiento de los componentes, contenedores de productos intermedios y equipos después de ser esterilizados antes del uso? ¿Así como validado el tiempo entre las etapas de lavado y secado; secado y esterilización? | | | |
| **24.22** | ¿El tiempo entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización es tan corto como sea posible? | | | |
| **24.23** | ¿Están definidos los tiempos máximos permitidos entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización para cada producto? ¿Para definir dicho tiempo se tuvo en cuenta la composición del producto y el método de almacenamiento? | | | |
| **24.24** | ¿Los gases o productos utilizados como purga o cubrimiento (espacio de cabeza) son pasados a través de filtros esterilizantes? ¿Se demuestra su esterilidad y se monitorea? | | | |
| **24.25** | ¿La biocarga del producto es monitoreado antes de su esterilización? | | | |
| **24.26** | ¿Está definido el límite de la biocarga del producto antes de su esterilización? | | | |
| **24.27** | ¿Todas las soluciones parenterales y en particular las de gran volumen son pasadas por filtros esterilizantes y de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado? | | | |
| **24.28** | ¿Las salidas de presión de los contenedores de soluciones acuosas están protegidas? | | | |
| **24.29** | ¿Todos los componentes, recipientes de producto a granel, y cualquier otro artículo necesario en las áreas limpias donde se efectúen procesos asépticos son esterilizados y pasados a través de esterilizadores de dos puertas empotrados en la pared? | | | |
| **24.30** | ¿Para algunas circunstancias son usados otros procedimientos para el ingreso de los materiales estériles a las áreas limpias para impedir la contaminación de estas y de los materiales (triple envoltorio)? | | | |
| **24.31** | ¿Se valida la eficacia de los sistemas nuevos de procesado y esa validación se repite a intervalos regulares o Cúando se ha realizado un cambio importante en los procesos o equipos? | | | |
| **25** | **ESTERILIZACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **25.1** | ¿Se realiza esterilización terminal en el producto terminado a menos que las características del producto determinen otro método de esterilización? ¿Es correctamente justificado? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **25.2** | ¿Existen especificaciones microbiológicas para los materiales de partida y éstas son las mínimas posibles? | | | |
| **25.3** | ¿Se monitorea la biocarga para los materiales de partida antes de la esterilización Cúando se requiere? | | | |
| **25.4** | ¿Se cuenta con los soportes para definir las especificaciones microbiólogas de los materiales de partida? | | | |
| **25.5** | ¿Todos los procesos de esterilización se encuentran validados? | | | |
| **25.6** | ¿El método de esterilización es acorde a las farmacopeas oficiales o desarrollo propio? Nota: Se debe tener en cuenta que el método de irradiación UV NO es aceptable como un método de esterilización. | | | |
| **25.7** | ¿El método de esterilización adoptado es adecuado para el producto? | | | |
| **25.8** | ¿El método de esterilización adoptado es eficaz para alcanzar las condiciones de esterilización en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada? | | | |
| **25.9** | ¿La eficacia del método de esterilización incluye la medición de indicadores físicos e indicadores biológicos Cúando sea adecuado? | | | |
| **25.10** | ¿La validación del proceso de esterilización es verificada a intervalos establecidos, al menos una vez al año y Cúando se han introducido cambios importantes en los equipos? ¿Disponen de los registros respectivos? | | | |
| **25.11** | ¿Están definidos los ciclos de esterilización para cada uno de los materiales y se evalúa su eficacia? | | | |
| **25.12** | ¿Están definidos y validados los diferentes patrones de carga para esterilización? | | | |
| **25.13** | ¿Los indicadores biológicos son utilizados como un método adicional de monitoreo de las condiciones de esterilización? | | | |
| **25.14** | ¿Los indicadores biológicos son almacenados acorde a las recomendaciones del fabricante? | | | |
| **25.15** | ¿La calidad de los indicadores biológicos es verificada mediante el uso de controles positivos? | | | |
| **25.16** | ¿Si se utilizan indicadores biológicos se toman precauciones para evitar que sean causa de contaminación microbiológica? | | | |
| **25.17** | ¿Esta implementado un método para diferenciar los productos que han sido esterilizados de los que no han sido? | | | |
| **25.18** | ¿Esta implementado un método para identificar cada canasta, bandeja u otro tipo de transportador con el nombre del material, número de lote y la indicación si ha sido o no esterilizado? | | | |
| **25.19** | ¿Utilizan otros tipos de indicadores (cinta de autoclave) para demostrar que un lote o sub lote ha sido esterilizado, sin embargo estos no son tenidos en cuenta como prueba de esterilidad real? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **25.20** | ¿Los registros de cada ciclo de esterilización están disponibles? | | | |
| **25.21** | ¿Los registros de cada ciclo de esterilización se tienen en cuenta para la liberación del lote? ¿Está documentado el procedimiento de liberación de los lotes? | | | |
| **25.22** | ¿Se establece cada patrón de carga y se valida? | | | |
| **26** | **ESTERILIZACIÓN TÉRMICA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **26.1** | ¿Disponen de registros para cada ciclo de esterilización térmica? | | | |
| **26.2** | ¿Los instrumentos de medición utilizados para el registro de cada ciclo de esterilización (Temperatura y tiempo u otros), tienen la precisión y exactitud adecuadas y cubren los rangos de trabajo rutinarios? | | | |
| **26.3** | ¿Se ha determinado el punto más frio de la cámara del equipo de esterilización? | | | |
| **26.4** | ¿Durante el ciclo de esterilización es colocado el sensor en el punto más frio de la cámara cargada? ¿Dicha medición es verificada contra la temperatura indicada por una segunda sonda en el mismo punto? | | | |
| **26.5** | ¿La carta del registro de tiempo y temperatura del ciclo de esterilización impresa del equipo forma parte del Batch record? | | | |
| **26.6** | ¿Se usan testigos de esterilización químicos o biológicos? Mas no son tomados como reemplazo de controles físicos | | | |
| **26.7** | ¿Se tiene definido para cada tipo de carga el tiempo que tarda toda la carga en alcanzar la temperatura requerida para empezar el ciclo de esterilización? | | | |
| **26.8** | ¿Si durante la etapa de enfriamiento del ciclo de esterilización se utiliza algún tipo de fluido o gases, se toman las precauciones para evitar que la carga se contamine por éstos? ¿El fluido es esterilizado previamente para su uso? | | | |
| **27** | **ESTERILIZACIÓN POR CALOR HUMEDO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **27.1** | ¿Existen materiales y productos esterilizados por esta técnica? (se puede indicar cuales en el casillero de observaciones) | | | |
| **27.2** | ¿Se monitorean las condiciones de la temperatura y el tiempo en los ciclos de esterilización? | | | |
| **27.3** | ¿El instrumento de registro de la temperatura es independiente del utilizado como control del equipo? | | | |
| **27.4** | ¿Se utilizan sistemas de control y monitoreo automatizados? | | | |
| **27.5** | ¿Estos sistemas se encuentran validados? | | | |
| **27.6** | ¿Se utiliza un indicador de temperatura independiente del equipo esterilizador? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **27.7** | ¿Existe sistema de alertas sobre las fallas ocurridas durante el ciclo y estas son registradas por el operario? | | | |
| **27.8** | ¿Se comparan las cartas o registros de los instrumentos o diferentes sensores durante el proceso de esterilización? | | | |
| **27.9** | ¿Se registra la temperatura del punto cercano al drenaje durante todo el proceso de esterilización Cúando existe drenaje en el fondo de la cámara? | | | |
| **27.10** | ¿Si el ciclo de esterilización tiene una fase de vacío se realiza periódicamente la prueba de fuga en la cámara? | | | |
| **27.11** | ¿Los materiales a esterilizar con excepción de los productos envasados en recipiente herméticamente sellados son envueltos en materiales que permitan la eliminación del aire y la penetración de vapor pero que impidan la recontaminación de estos después de la esterilización? | | | |
| **27.12** | ¿Disponen de registros para demostrar que todas las partes de la carga que se encuentran en contacto con el agua o vapor saturado alcanzan las condiciones de temperatura y tiempo durante todo el ciclo de esterilización? | | | |
| **27.13** | ¿Se realizan pruebas periódicamente con el fin de verificar la calidad del vapor empleado en los ciclos de esterilización, y asegurar que este no contiene aditivos en un nivel que pueda causar contaminación a los productos o los equipos sometidos a esterilización? | | | |
| **28** | **ESTERILIZACIÓN POR CALOR SECO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **28.1** | ¿Existen materiales y productos esterilizados por esta técnica? (se puede indicar cuales en el casillero de observaciones) | | | |
| **28.2** | ¿Este método de esterilización es utilizado principalmente para líquidos no acuosos y polvos secos? | | | |
| **28.3** | ¿Se monitorean las condiciones de la temperatura y el tiempo en los ciclos de esterilización? | | | |
| **28.4** | ¿La cámara del esterilizador por calor seco mantiene la presión positiva durante los ciclos y la circulación del aire dentro de la cámara? | | | |
| **28.5** | ¿El aire que ingresa a la cámara es filtrado a través de filtros que retienen microorganismos (filtros HEPA)? ¿Cumplen con los requerimientos de calificación para aire grado A? | | | |
| **28.6** | ¿Si el ciclo de esterilización es con el propósito de remover pirógenos, dentro de las pruebas de validación se dispone del test de endotoxinas bacterianas? | | | |
| **29** | **ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **29.1** | ¿Existen materiales y productos esterilizados por esta técnica? (se puede indicar cuales en el casillero de observaciones) | | | |
| **29.2** | ¿Esta técnica es segura para los materiales que se esterilizan? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **29.3** | ¿Disponen de los registros donde se asegure que el método no causa efectos perjudiciales sobre el material esterilizado? | | | |
| **29.4** | ¿Disponen de los registros de validación por este método? | | | |
| **29.5** | Si la esterilización por radiación es contratada por un proveedor tercero, ¿Se dispone de los registros de verificación de éste capítulo?¿El proceso de esterilización se encuentra validado? | | | |
| **29.6** | ¿Están especificadas las responsabilidades del operador de la planta de radiación en cuanto a la dosis correcta? | | | |
| **29.7** | ¿Se miden durante el ciclo de esterilización las dosis de radiación aplicadas? | | | |
| **29.8** | ¿Los dosímetros utilizados son independientes al dosímetro de control propio del equipo? | | | |
| **29.9** | ¿El dosímetro indica una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto? | | | |
| **29.10** | ¿Los dosímetros colocados en la carga aseguran el cubrimiento completo de la carga? | | | |
| **29.11** | ¿Los dosímetros de plástico son utilizados dentro de su vigencia de su calibración? | | | |
| **29.12** | ¿La absorbancia de los dosímetros es leída poco tiempo después de su exposición a la radiación? | | | |
| **29.13** | ¿Los registros de esterilización por radiación hacen parte del Batch Record del producto? | | | |
| **29.14** | ¿En la validación del proceso de esterilización se tuvo en cuenta la variación de la densidad de los paquetes y materiales? | | | |
| **29.15** | ¿Cuentan con procedimientos para prevenir la confusión entre materiales irradiados y no irradiados? | | | |
| **29.16** | ¿Cada paquete cuenta con un indicador sensible a la radiación que indique si ha sido o no tratado con radiación? Los mismos no deben ser usados como indicadores del proceso de esterilización. | | | |
| **29.17** | ¿Se tiene establecido el tiempo al que deben ser sometidas las diferentes cargas a la radiación, asegurando una esterilización efectiva? | | | |
| **30** | **ESTERILIZACIÓN POR GASES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **30.1** | ¿Existen materiales y productos esterilizados por esta técnica? (se puede indicar cuales en el casillero de observaciones) | | | |
| **30.2** | ¿Esta técnica es segura para los materiales que se esterilizan? | | | |
| **30.3** | ¿Disponen de los registros donde se asegure que el método no causa efectos perjudiciales sobre el material y los productos esterilizados? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **30.4** | ¿En la validación del ciclo de esterilización se tiene en cuenta que el gas no produce efectos nocivos para los materiales y está definido el tiempo designado para la desgasificación de los materiales esterilizados? | | | |
| **30.5** | ¿Dentro de la validación disponen de los registros para demostrar que el tiempo de aireación es suficiente para reducir el gas residual a los límites aceptables? | | | |
| **30.6** | ¿Dentro de las especificaciones de los materiales esterilizados por este método se encuentra incluidos los límites de gas residual? | | | |
| **30.7** | ¿Para la validación se consideraron factores que pueden afectar el proceso, como la naturaleza de los mismos, cantidad y materiales de los paquetes? | | | |
| **30.8** | ¿Está establecido el tiempo de equilibrio del proceso entre los materiales, humedad y la temperatura antes de la exposición al gas? | | | |
| **30.9** | ¿Cada ciclo de esterilización es monitoreado mediante el uso de indicadores biológicos, adecuadamente distribuidos y en número suficiente para cubrir toda la carga? | | | |
| **30.10** | ¿Se toman precauciones para evitar la presencia de microorganismos que se depositan en los materiales tales como formas cristalinas o proteínas deshidratadas? | | | |
| **30.11** | ¿Se anexan los registros de uso de indicadores en el Batch Record? | | | |
| **30.12** | ¿Los indicadores biológicos son usados y almacenados acorde a lo establecido por su fabricante? | | | |
| **30.13** | ¿El desempeño de los indicadores biológicos es verificado con controles positivos? | | | |
| **30.14** | ¿Cada ciclo de esterilización dispone de registros de presión, temperatura, humedad y concentración de gas? ¿Los anteriores registros hacen parte del Bach Record? | | | |
| **30.15** | ¿Dentro del proceso de validación del ciclo de esterilización por este método se controla las condiciones de almacenamiento de la carga esterilizada, la ventilación para eliminación de los gases residuales y los productos de reacción con el fin de alcanzar los limites especificados? | | | |
| **31** | **PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **31.1** | ¿El procesamiento aséptico asegura las condiciones de esterilidad de los diferentes componentes esterilizados? | | | |
| **31.2** | ¿Las condiciones de operación previene la contaminación microbiológica? | | | |
| **31.3** | ¿Las condiciones ambientales, el personal, superficies críticas, procedimientos de transferencia de producto, materiales de envase, implementos empleados, garantizan que se mantiene la esterilidad durante el proceso aséptico? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **31.4** | ¿Qué tamaño nominal de poro tiene los filtros para asegurar la filtración esterilizante y como está conformado el sistema de filtración? ¿Como mínimo el tamaño de poro nominal del filtro final es de 0.22 micras o menor? | | | |
| **31.5** | ¿Los filtros y el sistema de filtración aseguran la retención de bacterias, hongos, y Cúando aplique, como eliminan los virus y micoplasmas? | | | |
| **31.6** | ¿La filtración final está cerca al proceso de llenado? | | | |
| **31.7** | ¿Debido a la naturaleza del proceso considera una segunda filtración antes del llenado y ¿El segundo filtro se encuentra cerca al punto de llenado? | | | |
| **31.8** | ¿El material de los filtros asegura que los mismos no sean fuentes de contaminación debido al desprendimiento de fibras? | | | |
| **31.9** | ¿Está prohibido el uso de filtros que contengan asbesto? | | | |
| **31.10** | ¿En la validación del proceso de llenado aséptico se definió el tiempo de duración del proceso de filtración de un volumen determinado de solución y la diferencia de presión que debe ser mantenida durante la filtración y dichos valores son comparados en los procesos rutinarios? | | | |
| **31.11** | ¿Los registros de las pruebas de integridad de los filtros y del tiempo de filtración, así como el diferencial de presión del proceso de llenado hacen parte de los registros de fabricación del lote del producto? | | | |
| **31.12** | ¿Se realiza la prueba de integridad de los filtros antes de uso? | | | |
| **31.13** | ¿Se realiza la prueba de integridad de los filtros después de uso? | | | |
| **31.14** | ¿Está validada y documentada la frecuencia y criterios de cambio de filtros de esterilización? | | | |
| **31.15** | ¿Los filtros se emplean por una sola vez? | | | |
| **31.16** | ¿Si se usan más de una vez, está validada y documentada la frecuencia y criterios de cambio de filtros de esterilización? | | | |
| **31.17** | ¿El material de construcción de los filtros al igual que los materiales de construcción de los sistemas de transferencia del producto asegura que no afectan el producto por adición o sustracción de sustancias? | | | |
| **32** | **PERSONAL** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **32.1** | ¿Está definido el número máximo de personas que pueden estar presentes en las áreas limpias durante los procesos asépticos? | | | |
| **32.2** | ¿La inspección y controles son realizados desde fuera de las áreas donde se llevan a cabo los procesos asépticos? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **32.3** | ¿Existe programa de capacitación inicial y periódica para todo el personal incluyendo el que realiza las limpiezas, mantenimiento u otros, donde se incluya temas de la correcta manufactura de productos estériles, higiene, conocimientos básicos de microbiología entre otros? | | | |
| **32.4** | ¿El personal visitante es instruido y supervisado en el caso de ingresar a las áreas limpias? | | | |
| **32.5** | ¿Está establecido un procedimiento de restricción para ingreso a las áreas de productos estériles del personal que trabaja en la manipulación de materiales de tejidos animales y cultivos de microorganismos? O ¿Está establecido un procedimiento para la limpieza y descontaminación que debe ser seguido por dicho personal para permitir su ingreso? | | | |
| **32.6** | ¿Están establecidas las normas de higiene y el personal esta instruido en las mismas? | | | |
| **32.7** | ¿Se tienen estándares altos de higiene personal y limpieza, y el personal que participa en la fabricación de preparaciones estériles esta instruido en reportar cualquier situación que pueda causar proliferación de agentes contaminantes? | | | |
| **32.8** | ¿Existe una persona responsable que tenga la competencia en la toma de acciones para prevenir los peligros de contaminación microbiológica a causa del personal involucrado en el proceso? | | | |
| **32.9** | ¿Se realizan exámenes médicos periódicos para evaluar la condición de salud a todo el personal involucrado en la fabricación de productos estériles? | | | |
| **32.10** | ¿En el cambio y lavado se sigue un procedimiento escrito diseñado para reducir al mínimo la contaminación del área de almacenamiento de la ropa limpia o la disminución de contaminantes a otras zonas limpias? | | | |
| **32.11** | ¿El tipo de ropa y la calidad de esta, es apropiada según el área de trabajo y el proceso a realizar? | | | |
| **32.12** | ¿El uso es adecuado de tal manera que proteja al producto contra la contaminación? | | | |
| **32.13** | ¿Se encuentra restringido el ingreso de ropa de calle a los vestuarios destinados a ropa usada en áreas grado (B) y (C)? | | | |
| **32.14** | ¿A los trabajadores de las áreas grado (A) y (B), son dotados de ropa limpia (Esterilizada o desinfectada adecuadamente) para cada sesión de trabajo? | | | |
| **32.15** | ¿Las máscaras y los guantes se cambian por lo menos cada sesión de trabajo? | | | |
| **32.16** | ¿Está definida la frecuencia de la sanitización de los guantes durante las operaciones? | | | |
| **32.17** | ¿El personal que trabaja en las áreas grado (A) y (B) usa gafas al menos sanitizadas o en su defecto previamente esterilizadas? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **32.18** | ¿Está restringido el ingreso de relojes, pulseras, joyas, cosméticos a las áreas limpias? | | | |
| **32.19** | ¿La conformación del uniforme es acorde con grado de limpieza del área respectiva para impedir la contaminación del producto? | | | |
| **32.20** | ¿El uniforme para ser usado en áreas grado (D) incluye protectores para cabello, barba, o bigote, protectores de ropa, zapatos o cubre zapatos? | | | |
| **32.21** | ¿Se toman las medidas apropiadas para evitar cualquier contaminación del exterior hacia el área limpia? | | | |
| **32.22** | ¿El uniforme para ser usado en áreas grado (C) incluye protectores para cabello, barba, o bigote, uniforme de una sola pieza, el cual debe cubrir hasta la muñeca y la parte alta del cuello, zapatos o cubre zapatos apropiados? | | | |
| **32.23** | ¿El material del uniforme para áreas grado (C) evita el desprendimiento de fibras o partículas? | | | |
| **32.24** | ¿El uniforme para ser usado en áreas grado (A) o (B) cumple las siguientes características? protectores para cabeza que cubra totalmente la barba o bigote, los bordes de este cobertor son introducidos dentro del cuello del traje o uniforme estéril de una sola pieza, el cual debe cubrir hasta la muñeca y la parte alta del cuello, una máscara para proteger al producto por desprendimiento de gotas de sudor o partículas del rostro, guantes estériles de material apropiado libres de polvos, calzado estéril o desinfectado, las botas mangas de los pantalones se introducen dentro del calzado, y las mangas de la camisa son introducidas dentro de los guantes? | | | |
| **32.25** | ¿El material del uniforme para áreas grado (A) y (B) evita el desprendimiento de fibras o partículas y retiene partículas emitidas por el cuerpo del personal? | | | |
| **32.26** | ¿La limpieza, el lavado y preparación antes de esterilización de las ropas a ser usadas en áreas limpias, garantiza que no se les adicione partículas contaminantes durante este proceso? | | | |
| **32.27** | ¿La lavandería para este tipo de ropas se encuentra en instalaciones separadas? | | | |
| **32.28** | ¿Los uniformes que se deterioran por el proceso de lavado y esterilización son retirados de su uso? | | | |
| **32.29** | ¿Las operaciones de lavado y esterilización son realizadas de acuerdo a procedimientos estándares de operación? | | | |
| **33** | **INSTALACIONES PARA PRODUCTOS ESTÉRILES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **33.1** | ¿Las áreas grado (A) y (B) están diseñadas para que todas las operaciones sean observadas desde afuera? | | | |
| **33.2** | ¿En las áreas limpias las superficies expuestas son lisas, impermeables y sin grietas y resistentes a las sustancias de limpieza y desinfección durante la aplicación repetida? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **33.3** | ¿Las instalaciones tienen un número mínimo de estantes anaqueles, equipos y repisas para evitar la acumulación de polvo? | | | |
| **33.4** | ¿Están libres de lugares donde no se puede acceder la limpieza? | | | |
| **33.5** | ¿Las puertas abatibles abren hacia el lado de mayor presión y cuentan con mecanismos de cierres mecánicos o automáticos? | | | |
| **33.6** | ¿El diseño de las puertas evita espacios que no puedan limpiarse? | | | |
| **33.7** | ¿En caso de existir cielos rasos los mismos son sellados herméticamente? | | | |
| **33.8** | ¿Las instalaciones de tuberías y ductos están instaladas de tal manera que no generen espacios de difícil limpieza? | | | |
| **33.9** | ¿Los accesorios y tuberías sanitarias se usan y se evitan las conexiones de tuberías tipo rosca? | | | |
| **33.10** | ¿Están excluidos los sumideros y drenajes en las áreas (A) y (B) donde se desarrollan operaciones asépticas? | | | |
| **33.11** | ¿En caso de haberse instalado están diseñadas, ubicadas y son mantenidas para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica y cuentan con trampas de cierre para evitar el reflujo? | | | |
| **33.12** | ¿Los canales ubicados en el piso son de tipo abierto de fácil limpieza y están conectados con drenajes fuera del área? | | | |
| **33.13** | ¿Los vestidores destinados al cambio de ropa están diseñados como esclusa de aire y se usan para separar diferentes etapas del cambio? | | | |
| **33.14** | ¿Los vestidores están dotados con sistema de ventilación de aire filtrado? | | | |
| **33.15** | ¿No hay un cambio de más de un grado entre las cámaras de aire? | | | |
| **33.16** | ¿Los Vestuarios son diseñados de un tamaño suficiente para permitir la facilidad de cambio de ropa? | | | |
| **33.17** | ¿Los Vestuarios están equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de la ropa antes de abandonar el vestuario? | | | |
| **33.18** | ¿Los productos fabricados requieren el uso de vestidores con entrada y salida independiente para las áreas limpias? | | | |
| **33.19** | ¿Está restringida la presencia de lavamanos en áreas donde se desarrollan procesos asépticos y estos se ubican en los vestidores solamente, en donde se hace la primera etapa de cambio de ropa? | | | |
| **33.20** | ¿Está establecido mecanismo (interbloqueo) para evitar la apertura de puertas de las esclusas simultáneamente? | | | |
| **33.21** | ¿Está dotado de un sistema de alarmas visuales y/o sonoras para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **33.22** | ¿Las áreas de trabajo mantienen una presión positiva con relación a las áreas de trabajo de menor clasificación mediante el suministro de aire? | | | |
| **33.23** | ¿Las áreas adyacentes de diferente clasificación tienen un diferencial de presión entre 10 y 15 pascales aproximadamente? | | | |
| **33.24** | ¿Para el caso de productos patógenos altamente tóxicos, radiactivos, materiales víricos o bacterianos vivos, existe un diseño especial de diferencial de presiones y de sistemas de suministro de aires? | | | |
| **33.25** | ¿Para algunas operaciones es necesaria la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire extraído de las áreas limpias? | | | |
| **33.26** | ¿Los patrones de corriente de aire no presentan riesgos de contaminación para los productos por partículas provenientes de personal y equipos? | | | |
| **33.27** | ¿Se encuentra instalado un sistema de alarma que indique que hay fallas en el sistema de suministro de aire? | | | |
| **33.28** | ¿Entre las áreas donde el diferencial de presión es importante están instalados medidores de diferenciales de presión y las lecturas son registradas regularmente? | | | |
| **33.29** | ¿Está restringido el acceso a las zonas grado (A) de llenado por medio de barreras físicas? | | | |
| **34** | **EQUIPOS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **34.1** | ¿Está restringido el paso de las bandas transportadoras desde áreas limpias grado (B) o (A) hacia un área de proceso de menor grado de limpieza de aire o en su defecto dicha banda es sometida a esterilización continua? | | | |
| **34.2** | ¿Los equipos utilizados en el procesamiento de productos estériles son efectivamente esterilizados? | | | |
| **34.3** | ¿Los equipos de las áreas limpias cuentan con servicios que permiten realizar la operación, el mantenimiento y la reparación desde fuera del área? | | | |
| **34.4** | ¿Los equipos retirados y desmontados para operaciones de mantenimiento son efectivamente esterilizados antes de su reensamblaje? | | | |
| **34.5** | ¿Cuándo se realiza el mantenimiento de equipos en áreas limpias los instrumentos y las herramientas a ser usados son sometidos a limpieza y desinfección apropiada? | | | |
| **34.6** | ¿El área es limpiada y desinfectada después de adelantar trabajos de mantenimiento y antes de reiniciar procesos? | | | |
| **34.7** | ¿Todos los equipos, incluyendo los esterilizadores, sistemas de filtración de aire, filtros de gases y de venteo, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua están sujetos a mantenimiento planificado, validación y seguimiento documentado? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **34.8** | ¿Disponen de la tecnología Soplado/Llenado/sellado (Blow/Fill/Seal, por su denominación en inglés)? | | | |
| **34.9** | ¿El equipo cuenta con una ducha grado A (microambiente) donde se realiza el proceso de soplado, llenado y sellado? ¿está calificada y monitoreada? | | | |
| **34.10** | ¿El equipo es instalado al menos en un ambiente grado (C) Cúando el proceso es aséptico o al menos en grado (D) Cúando el producto lleva esterilización terminal? | | | |
| **34.11** | ¿El equipo dispone de los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño? | | | |
| **34.12** | ¿El equipo dispone de la validación de limpieza in situ (CIP, por sus siglas en ingles) y de esterilización in situ (SIP, por sus siglas en inglés) (Cúando apliquen)? | | | |
| **34.13** | ¿El ambiente donde se instaló el equipo cumple con los límites de partículas viables y no viables en reposo y de partículas viables en operación? | | | |
| **34.14** | ¿El diseño del sistema de obtención de agua para inyección, en su proceso final es la destilación o cualquier otro proceso igual o superior que se encuentre validado y que tenga la capacidad efectiva para reducir endotoxinas bacterianas? | | | |
| **34.15** | ¿El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida de manera que se previene el crecimiento de microorganismos como por ejemplo circulación constante a temperatura superior a 70°C o a no más de 4°C? | | | |
| **35** | **ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **35.1** | ¿El método de cierre de los envases se encuentra validado? | | | |
| **35.2** | ¿Existe un procedimiento para el muestro y chequeo de la integridad del cierre de los envases? | | | |
| **35.3** | ¿Los envases cerrados herméticamente al vacío son muestreados y analizados para determinar si el vacío se mantiene después de un tiempo predeterminado? | | | |
| **35.4** | ¿Los productos parenterales son inspeccionados individualmente? | | | |
| **35.5** | ¿Si la inspección es visual son adecuadas y controladas las condiciones de iluminación y fondo? | | | |
| **35.6** | ¿Los inspectores son sometidos a inspecciones regulares de medición de su capacidad visual? | | | |
| **35.7** | ¿Si los inspectores deben usar lentes, los usan durante las actividades de inspección visual de producto? | | | |
| **35.8** | ¿Está establecido la duración y frecuencia de periodos de descanso para los inspectores de las actividades de inspección visual de producto? ¿se registran? | | | |
| **35.9** | ¿Si la inspección del producto es realizada con un método diferente del manual el proceso se encuentra validado y se realizan verificaciones periódicas del desempeño del equipo? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **35.10** | ¿Están disponibles los registros de la validación de proceso y los registros de las verificaciones periódicas del desempeño del equipo? | | | |
| **35.11** | ¿Los envases que son cerrados por fusión, ampollas de vidrio o ampoulepack, son sometidas 100% a la prueba de integridad? | | | |
| **35.12** | ¿Se verifica la integridad de los contenedores acorde con los procedimientos establecidos? | | | |
| **35.13** | ¿El grafado es realizado inmediatamente después de la inserción del tapón (bajo condiciones grado A)? | | | |
| **35.14** | ¿El equipo empleado para el grafado de viales se encuentra ubicado en una estación separada dotada con una adecuada extracción de aire? | | | |
| **35.15** | ¿Se rechazan los viales sin tapón o Cúando él mismo ha sido desplazado? | | | |
| **35.16** | ¿Se previene la contaminación microbiológica durante el proceso de colocación del tapón? | | | |
| **35.17** | ¿Si los procesos de taponado y grafado se realizan como procesos no secuenciales, los viales siempre se mantienen bajo condiciones grado A hasta que la operación de grafado haya sido correctamente finalizada? | | | |
| **36** | **TECNOLOGÍA DE AISLAMIENTO (SEPARACIÓN)** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **36.1** | ¿Cuentan con tecnología de aislamiento y dispositivos de transferencia a fin de disminuir el riesgo contaminación Biológica? | | | |
| **36.2** | ¿Se encuentra el aire circundante al aislador calificado? | | | |
| **36.3** | ¿Conocen el material del aislador? ¿El mecanismo de transferencia es de una o doble puerta y/o completamente sellado con un sistema incorporado con mecanismo de esterilización? | | | |
| **36.4** | ¿El aislador y los dispositivos de transferencia cuentan con flujo unidireccional que evite un alto riesgo de contaminación? | | | |
| **36.5** | ¿Se encuentra calificado y controlado el área circundante al aislador? | | | |
| | ¿al menos grado D en caso de aisladores que no permitan ingreso de aire diferente a grado A? | | | |
| **36.6** | ¿Se encuentran contemplados todos los factores críticos (calidad del aire dentro y fuera del aislador, sanitización, proceso de transferencia, esterilización in situ Cúando aplique e integridad del aislador) en la validación del aislador? | | | |
| **36.7** | ¿Se lleva a cabo un monitoreo periódico en el cual se realice prueba de fugas al aislador y al sistema de guante o mangas del aislador? | | | |
| **SECCIÓN IV** | | | | |
| **37** | **BPM AGUA PARA USO FARMACEUTICO** | | | |

**FORMATO 2**

| 37 | REQUERIMIENTO | SI | NO | NA |
|---|---|---|---|---|
| **37.1** | ¿Dispone de un sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico? | | | |
| **37.2** | ¿Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua farmacéutica se diseñan, instalan, se comisionan (ponerse en marcha), califican y se mantienen para garantizar la producción confiable de agua de una calidad adecuada? | | | |
| **37.3** | ¿Se valida el proceso de producción de agua para garantizar que el agua generada, almacenada y distribuida no exceda la capacidad diseñada y cumpla con sus especificaciones? | | | |
| **37.4** | ¿La capacidad del sistema se diseña para satisfacer la demanda promedio y el flujo máximo de la operación actual? | | | |
| **37.5** | ¿Si es necesario, dependiendo de las demandas futuras planificadas, el sistema está diseñado para permitir aumentos en la capacidad o para permitir modificaciones? | | | |
| **37.6** | ¿Todos los sistemas, independientemente de su tamaño y capacidad, tienen recirculación y rotaciones adecuadas para garantizar que el sistema está bien controlado químicamente y microbiológicamente? | | | |
| **37.7** | ¿El uso de los sistemas después de la validación inicial (calificación de instalación (sus siglas en inglés IQ), calificación operacional (sus siglas en inglés OQ) y calificación de rendimiento (sus siglas en inglés PQ)) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación planificado y no planificado es aprobado por el departamento de garantía de calidad (sus siglas en inglés QA) utilizando documentación de control? | | | |
| **37.8** | ¿Las fuentes de agua y el agua tratada son monitorearse regularmente para detectar contaminación química, microbiológica y, según corresponda, de endotoxina? | | | |
| **37.9** | ¿Se mantienen los registros de los resultados de monitoreo, análisis de tendencias y cualquier acción tomada? | | | |
| **37.10** | ¿Cúando la sanitización química de los sistemas de agua es parte del programa de control de biocontaminación, se sigue un procedimiento validado para garantizar que el proceso de sanitización ha sido efectivo y que el agente sanitizante se ha eliminado efectivamente? | | | |
| | **AGUA POTABLE** | | | |
| **37.11** | ¿El agua potable se suministra bajo presión positiva continua en un sistema de plomería libre de defectos que puedan conducir a la contaminación de cualquier producto? | | | |
| **37.12** | ¿El agua potable es modificada, excepto por el tratamiento limitado que se le da al agua que proviene de un fuente o reservorio natural (desalinización, ablandamiento, eliminación de iones específicos, reducción de partículas y tratamiento antimicrobiano)? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **37.13** | ¿El agua potable utilizada se deriva de un suministro público de agua, es suministrada desde una fuente externa (por ejemplo un municipio) o la calidad apropiada de agua se logra en el establecimiento a través de un procesamiento apropiado? | | | |
| **37.14** | ¿Se realizan pruebas desde la fuente de agua que garanticen que el agua potable tiene la calidad para ser consumida? | | | |
| **37.15** | ¿El laboratorio fabricante se asegura que la fuente de agua que suministra el sistema de tratamiento de agua purificada (sus siglas en inglés PW) cumpla con los requisitos de agua potable adecuados? | | | |
| **37.16** | ¿Cúando el laboratorio fabricante utiliza el sistema de tratamiento de agua primero para lograr la calidad del agua potable y, posteriormente, agua purificada, se identifica y verifica el punto en el que se logra la calidad del agua potable? | | | |
| **37.17** | ¿El agua potable utilizada cumple con la normativa legal vigente? | | | |
| **37.18** | ¿Si el agua potable se usa directamente en ciertas etapas de la producción o es el agua de alimentación para la producción de mejores calidades de agua para uso farmacéutico (sus siglas en inglés WPU), el laboratorio fabricante realiza periódicamente pruebas para confirmar que la calidad cumple con los estándares requeridos para agua potable? | | | |
| **AGUA PURIFICADA (BPW)** | | | | |
| **37.19** | ¿El agua purificada a granel se prepara a partir de una fuente de agua potable como agua de alimentación de calidad mínima? | | | |
| **37.20** | ¿Cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinentes para la pureza química y microbiológica, con la acción adecuada y los límites de alerta? | | | |
| **37.21** | ¿Está protegida de la recontaminación y la proliferación microbiana? | | | |
| **37.22** | ¿Los niveles de alerta para el sistema de agua se determinan a partir del conocimiento del sistema? | | | |
| **AGUA ALTAMENTE PURIFICADA (BHPW)** | | | | |
| **37.23** | ¿Se prepara agua a granel altamente purificada a partir del agua potable como agua de alimentación de calidad mínima? | | | |
| **37.24** | ¿El agua a granel altamente purificada cumple con el mismo estándar de calidad que el agua para inyectables (sus siglas en inglés WFI), incluido el límite para endotoxinas (el proceso de tratamiento de agua puede ser diferente)? | | | |
| **37.25** | ¿BHPW se protege contra la recontaminación y la proliferación microbiana? | | | |
| **37.26** | ¿BHPW y WFI tienen requisitos microbiológicos idénticos? | | | |
| **AGUA PARA INYECTABLES (BWFI)** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **37.27** | ¿El agua a granel para inyectables es preparada con agua potable (generalmente con tratamiento adicional) o con agua purificada como agua de alimentación de calidad mínima? | | | |
| **37.28** | ¿Cuál es el paso de purificación final utilizado para la obtención de BWFI? | | | |
| **37.29** | ¿BWFI cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinente para la pureza química y microbiológica (incluida la endotoxina) con la acción adecuada y los límites de alerta? | | | |
| **37.30** | ¿BWFI se protege de la recontaminación y la proliferación microbiana? | | | |
| **OTROS GRADOS DE AGUA** | | | | |
| **37.31** | ¿Cúando un proceso específico requiere un grado de agua especial no farmacopeico, su especificación es documentada dentro del sistema de calidad de la compañía? | | | |
| **37.32** | ¿El tipo de agua utilizado cumple con los requisitos de la farmacopea relacionados con el grado de WPU requerido para el tipo de forma de dosificación o etapa de proceso? | | | |
| **38** | **SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **38.1** | ¿El método de purificación de agua elegido o la secuencia de pasos de purificación es apropiado para la aplicación o uso que tendrá el agua? | | | |
| **38.2** | ¿Para seleccionar el método de tratamiento de agua se toma en consideración los siguientes aspectos?: | | | |
| **38.2.1** | La especificación final de la calidad del agua | | | |
| **38.2.2** | La cantidad de agua requerida por el usuario | | | |
| **38.2.3** | La calidad del agua de alimentación disponible y la variación en el tiempo (cambios estacionales) | | | |
| **38.2.4** | La disponibilidad de instalaciones de soporte adecuadas para la conexión del sistema (agua cruda, electricidad, vapor de calefacción, agua fría, aire comprimido, sistema de alcantarillado, aire de escape) | | | |
| **38.2.5** | La estrategia de saneamiento | | | |
| **38.2.6** | La disponibilidad de equipos de tratamiento de agua en el mercado | | | |
| **38.2.7** | La confiabilidad y robustez del equipo de tratamiento de agua en operación | | | |
| **38.2.8** | El rendimiento o la eficiencia del sistema de purificación | | | |
| **38.2.9** | La capacidad de apoyar y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua | | | |
| **38.2.10** | La continuidad del uso operacional considerando horas / días, días / años y tiempo de inactividad planeado | | | |
| **38.2.11** | Los costos totales del ciclo de vida (capital y operacional, incluido el mantenimiento) | | | |
| **38.3** | ¿Las especificaciones para los equipos de purificación de agua, almacenamiento y distribución toman en cuenta lo siguiente?: | | | |
| **38.3.1** | La ubicación de la habitación de la planta | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **38.3.2** | Extremos de temperatura que el sistema encontrará | | | |
| **38.3.3** | El riesgo de contaminación por lixiviados de materiales de contacto | | | |
| **38.3.4** | El impacto adverso de los materiales de contacto de adsorción | | | |
| **38.3.5** | Diseño higiénico o sanitario, Cúando se requiera | | | |
| **38.3.6** | Resistencia a la corrosión | | | |
| **38.3.7** | Libertad de fuga | | | |
| **38.3.8** | Una configuración de sistema para evitar la proliferación de organismos microbiológicos | | | |
| **38.3.9** | Tolerancia a agentes de limpieza y sanitización (térmicos y / o químicos) | | | |
| **38.3.10** | La estrategia de saneamiento | | | |
| **38.3.11** | La capacidad del sistema y los requisitos de salida | | | |
| **38.3.12** | La provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de prueba y muestreo para permitir el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad relevantes del sistema completo | | | |
| **38.4** | ¿Para el diseño, la configuración y la disposición de los equipos de purificación de agua, almacenamiento y distribución se toman en cuenta las siguientes consideraciones físicas?: | | | |
| **38.4.1** | Capacidad de recolectar muestras | | | |
| **38.4.2** | El espacio disponible para la instalación | | | |
| **38.4.3** | Cargas estructurales en edificios | | | |
| **38.4.4** | La provisión de un acceso adecuado para el mantenimiento | | | |
| **38.4.5** | La capacidad de manejar de forma segura los productos químicos de regeneración y sanitización | | | |
| **PRODUCCIÓN DE AGUA POTABLE** | | | | |
| **38.5** | ¿La calidad del agua potable es monitoreada rutinariamente para tener en cuenta los cambios ambientales, estacionales o de suministro? | | | |
| **38.6** | ¿Se consideran pruebas adicionales si hay algún cambio en la fuente de agua cruda, las técnicas de tratamiento o la configuración del sistema? | | | |
| **38.7** | ¿Si la calidad del agua potable cambia significativamente, pero aún está dentro de las especificaciones, el uso directo de esta agua como WPU, o como agua de alimentación para etapas de tratamiento posteriores, es revisada y se documenta el resultado de la revisión? | | | |
| **38.8** | ¿Cúando el agua potable se derive de un sistema "interno" para el tratamiento del agua cruda, se documentan los pasos de tratamiento del agua utilizados y la configuración del sistema? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **38.9** | ¿Los cambios en el sistema o en su funcionamiento no se realizan hasta que se haya completado una revisión y el departamento de control de calidad haya aprobado el cambio de acuerdo con los procedimientos de control de cambios? | | | |
| **38.10** | ¿Cúando el usuario almacena y distribuye agua potable, los sistemas de almacenamiento no permiten la degradación de la calidad del agua antes de su uso? | | | |
| **38.11** | ¿Después de cualquier almacenamiento de este tipo, las pruebas se llevan a cabo rutinariamente de acuerdo con un método definido? | | | |
| **38.12** | ¿Donde se almacena el agua, el diseño y la operación del sistema garantizan una rotación o recirculación del agua almacenada suficiente para evitar el estancamiento? | | | |
| **38.13** | ¿La evaluación del proveedor y las actividades de certificación autorizadas, incluida la confirmación de la aceptabilidad del vehículo de entrega, se auditan de manera similar que para cualquier otro material de partida? | | | |
| **38.14** | ¿El equipo y los sistemas utilizados para producir agua potable permiten el drenaje y la sanitización? | | | |
| **38.15** | ¿Las tuberías de distribución pueden drenarse, purgarse y sanitizarse? | | | |
| **38.16** | ¿Se toma especial cuidado para controlar la contaminación microbiológica de los filtros de arena, lechos de carbón y ablandadores de agua? | | | |
| **38.17** | ¿Se aplican las técnicas de limpieza de fondo, la sanitización química y/o térmica y la regeneración frecuente para controlar la contaminación? | | | |
| **PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA (PW)** | | | | |
| **38.18** | ¿Para la preparación de agua purificada se utiliza procesos de intercambio iónico, ósmosis inversa (sus siglas en inglés RO), ultrafiltración y/o electrodeionización y destilación? | | | |
| **38.19** | ¿Se considera lo siguiente al configurar un sistema de purificación de agua o al definir las especificaciones de los requisitos del usuario (sus siglas en inglés URS)?: | | | |
| **38.19.1** | La calidad del agua de alimentación y su variación a lo largo de las estaciones | | | |
| **38.19.2** | La cantidad de agua requerida por el usuario | | | |
| **38.19.3** | La especificación de calidad del agua requerida | | | |
| **38.19.4** | La secuencia de etapas de purificación requeridas | | | |
| **38.19.5** | El consumo de energía | | | |
| **38.19.6** | La extensión del pretratamiento requerido para proteger los pasos finales de purificación | | | |
| **38.19.7** | Optimización del rendimiento, incluido el rendimiento y la eficiencia de los pasos del proceso de tratamiento unitario | | | |
| **38.19.8** | Puntos de muestreo adecuadamente ubicados, diseñados de tal manera que se evite la posible contaminación | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **38.19.9** | Los pasos del proceso unitario se proporcionan con la instrumentación adecuada para medir parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH y carbono orgánico total | | | |
| **38.20** | ¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados? | | | |
| **38.21** | ¿Existe evidencia documentada de su eficacia? | | | |
| **38.22** | ¿Son considerados los siguientes puntos? | | | |
| **38.22.1** | Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento | | | |
| **38.22.2** | Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C) | | | |
| **38.22.3** | Provisión de desinfección ultravioleta | | | |
| **38.22.4** | Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente | | | |
| **38.22.5** | Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético) | | | |
| **38.22.6** | Sanitización térmica a > 65 ° C | | | |
| **PRODUCCIÓN DE AGUA ALTAMENTE PURIFICADA (HPW)** | | | | |
| **38.23** | ¿El agua altamente purificada se produce por ósmosis inversa de doble paso acoplada con ultrafiltración o por cualquier otra técnica de purificación o secuencia de técnicas apropiada? | | | |
| **38.24** | ¿Se considera lo siguiente al configurar un sistema de purificación de agua o al definir las especificaciones de requisitos del usuario (sus siglas en inglés URS)?: | | | |
| **38.24.1** | La calidad del agua de alimentación y su variación a lo largo de las estaciones | | | |
| **38.24.2** | La cantidad de agua requerida por el usuario | | | |
| **38.24.3** | La especificación de calidad del agua requerida | | | |
| **38.24.4** | La secuencia de etapas de purificación requeridas | | | |
| **38.24.5** | El consumo de energía | | | |
| **38.24.6** | La extensión del pretratamiento requerido para proteger los pasos finales de purificación | | | |
| **38.24.7** | Optimización del rendimiento, incluido el rendimiento y la eficiencia de los pasos del proceso de tratamiento unitario | | | |
| **38.24.8** | Puntos de muestreo adecuadamente ubicados, diseñados de tal manera que se evite la posible contaminación | | | |
| **38.24.9** | Los pasos del proceso unitario se proporcionan con la instrumentación adecuada para medir parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH y carbono orgánico total | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **38.25** | ¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados? | | | |
| **38.26** | ¿Existe evidencia documentada de la eficacia del método de sanitización? | | | |
| **38.27** | ¿Son considerados los siguientes puntos? | | | |
| **38.27.1** | Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento | | | |
| **38.27.2** | Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C) | | | |
| **38.27.3** | Provisión de desinfección ultravioleta | | | |
| **38.27.4** | Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente | | | |
| **38.27.5** | Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético) | | | |
| **38.27.6** | Sanitización térmica a > 65 ° C | | | |
| **PRODUCCIÓN DE AGUA PARA INYECTABLES (BWFI)** | | | | |
| **38.28** | ¿La purificación del agua se realiza mediante destilación o mediante la operación a alta temperatura del equipo de proceso? | | | |
| **38.29** | ¿Se considera lo siguiente al diseñar un sistema de purificación de agua y definir las especificaciones de los requisitos del usuario? | | | |
| **38.29.1** | La calidad del agua de alimentación | | | |
| **38.29.2** | La especificación de calidad del agua requerida | | | |
| **38.29.3** | La cantidad de agua | | | |
| **38.29.4** | El tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar el ciclo de inicio/stop demasiado frecuente | | | |
| **38.29.5** | Funciones de purga y descarga | | | |
| **38.29.6** | Enfriamiento con ventilación para evitar el ingreso de contaminación | | | |
| **38.30** | ¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados? | | | |
| **38.31** | ¿Existe evidencia documentada de la eficacia del método de sanitización? | | | |
| **38.32** | ¿Son considerados los siguientes puntos? | | | |
| **38.32.1** | Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento | | | |
| **38.32.2** | Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C) | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **38.32.3** | Provisión de desinfección ultravioleta | | | |
| **38.32.4** | Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente | | | |
| **38.32.5** | Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético) | | | |
| **38.32.6** | Sanitización térmica a > 65 ° C | | | |
| **39** | **SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **39.1** | ¿El sistema de almacenamiento y distribución es considerado como una parte clave de todo el sistema y está diseñado para integrarse completamente con los componentes del sistema de purificación de agua? | | | |
| **39.2** | ¿Una vez que el agua se ha purificado utilizando un método apropiado, es depositada en un recipiente de almacenamiento para su posterior distribución a los puntos de uso? | | | |
| **39.3** | ¿El sistema de almacenamiento y distribución está configurado para evitar la proliferación microbiana y la recontaminación del agua (PW, BHPW, BWFI) después de su tratamiento? | | | |
| **39.4** | ¿Está sujeto a una combinación de monitoreo en línea y fuera de línea para garantizar que se mantenga la especificación de agua adecuada? | | | |
| **MATERIALES QUE ENTRAN EN CONTACTO CON SISTEMAS DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO** | | | | |
| **39.5** | ¿Los materiales que entran en contacto con la WPU, incluidas las tuberías, válvulas y accesorios, sellos, diafragmas e instrumentos, son seleccionados para cumplir los siguientes objetivos?: | | | |
| **39.5.1** | Compatibilidad. La compatibilidad e idoneidad de los materiales abarca todo el rango de su temperatura de trabajo y posibles sustancias químicas que entrarán en contacto con el sistema en reposo, en funcionamiento y durante la sanitización | | | |
| **39.5.2** | Prevención de lixiviación. Todos los materiales que entran en contacto con la WPU no pasan por lixiviación en el rango de temperaturas de trabajo y sanitización del sistema. | | | |
| **39.5.3** | Resistencia a la corrosión. PW, BHPW y BWFI son altamente corrosivos | | | |
| **39.6** | ¿Para evitar la falla del sistema y la contaminación del agua, los materiales seleccionados son apropiados, el método de unión es controlado cuidadosamente y todos los accesorios y componentes son compatibles con las tuberías utilizadas? | | | |
| **39.7** | ¿Cúando se usa acero inoxidable para los sistema WPU, el acero inoxidable es al menos de grado 316? | | | |
| **39.8** | ¿El sistema es pasivado después de la instalación inicial o después de una modificación significativa? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **39.9** | ¿Cúando se lleva a cabo la pasivación acelerada, el sistema se limpia minuciosamente primero y el proceso de pasivación se realiza de acuerdo con un procedimiento documentado claramente definido? | | | |
| **39.10** | ¿Son considerados los siguientes puntos?: | | | |
| **39.10.1** | Acabado interno liso. Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible a la contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de biofilms Cúando se emplea el almacenamiento en frío y la distribución. ¿El acabado del material interno tiene una rugosidad superficial aritmética promedio de no más de 0,8 micras (Ra)? | | | |
| **39.10.2** | Ensamblaje/juntas/uniones. ¿Los materiales seleccionados del sistema se unen fácilmente mediante soldadura de forma controlada? ¿El control del proceso incluye, como mínimo, la calificación del operador, documentación de la configuración del soldador, piezas de prueba de la sesión de trabajo (cupones), registros de todas las soldaduras e inspección visual de una proporción definida de soldaduras, por ejemplo: 100% soldaduras manuales, 10% soldaduras automáticas? | | | |
| **39.10.3** | Diseño de bridas, uniones y válvulas. ¿Cúando se utilicen bridas, uniones o válvulas, las mismas son de diseño higiénico o sanitario? ¿Se realizan controles apropiados para garantizar que se usan los sellos y diafragmas correctos y que están ajustados y ajustados correctamente? ¿Las conexiones roscadas son evitadas? | | | |
| **39.10.4** | Documentación. ¿Todos los componentes del sistema están completamente documentados y respaldados por copias originales o certificadas de los certificados de materiales? | | | |
| **39.10.5** | Materiales. ¿La elección del material tiene en cuenta el método de sanitización previsto? | | | |
| **39.11** | ¿Alguno de los materiales que entran en contacto con WPU contiene sustancias químicas que serán extraídas por el agua? | | | |
| **39.12** | ¿Los plásticos no son tóxicos y son compatibles con todos los productos químicos utilizados? | | | |
| **39.13** | ¿Son fabricados con materiales que al menos cumplen con los estándares mínimos de calidad alimentaria? | | | |
| **39.14** | ¿Sus características químicas y biológicas cumplen con las especificaciones o recomendaciones de la farmacopea? | | | |
| **39.15** | ¿Se toman precauciones para definir los límites operacionales para las áreas donde se reduce la circulación del agua y no se puede lograr un flujo turbulento? | | | |
| **39.16** | ¿Está definido el caudal mínimo y los volúmenes de cambio? | | | |
| **SISTEMAS DE SANITIZACIÓN Y CONTROL DE BIOCARGA** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **39.17** | ¿ Los equipos de tratamiento de agua, almacenamiento y distribución utilizados para BPW, BHPW y BWFI están provistos de características para controlar la proliferación de organismos microbiológicos durante el uso normal, así como técnicas para sanitizar el sistema después de la intervención para mantenimiento o modificación? | | | |
| **39.18** | ¿Las técnicas empleadas son considerarse durante el diseño del sistema y se toman en cuenta la interdependencia entre los materiales y las técnicas de sanitización? | | | |
| **39.19** | ¿Cúando se requieren temperaturas más bajas (<65 °C) debido a los procesos de tratamiento del agua empleados o los requisitos de temperatura para el agua en uso, se toman precauciones especiales para prevenir la entrada y proliferación de contaminantes microbiológicos? | | | |
| **REQUISITOS DEL RECIPIENTE O TANQUE DE ALMACENAMIENTO** | | | | |
| **39.20** | ¿La capacidad del recipiente de almacenamiento es determinado sobre la base de los siguientes requisitos?: | | | |
| **39.20.1** | Es necesario proporcionar una capacidad intermedia de almacenamiento entre la tasa de generación estacionaria del equipo de tratamiento de agua y la demanda simultánea potencialmente variable de los puntos de uso | | | |
| **39.20.2** | El equipo de tratamiento de agua opera de manera continua durante períodos significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que se producen Cúando el equipo enciende y apaga con demasiada frecuencia | | | |
| **39.20.3** | La capacidad es suficiente para proporcionar capacidad de reserva a corto plazo en caso de falla del equipo de tratamiento de agua o incapacidad para producir agua debido a un ciclo de saneamiento o regeneración. Al determinar el tamaño de dicha capacidad de reserva, es considerado proporcionar suficiente agua para completar un lote de proceso, sesión de trabajo, rotación de tanques por recirculación para minimizar el estancamiento u otro período lógico de demanda. | | | |
| **39.21** | ¿Es tomado en cuenta para el control eficiente de la contaminación, lo que se detalla a continuación?: | | | |
| **39.21.1** | El uso de dispositivos de pulverización o distribuidores es considerado en los sistemas de almacenamiento para humedecer las superficies durante el funcionamiento normal, la sanitización química y/o térmico | | | |
| **39.21.2** | Las boquillas dentro de los recipientes de almacenamiento son configurados para evitar zonas muertas donde pueda albergarse contaminación microbiológica | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **39.21.3** | Los filtros de ventilación se instalan en los recipientes de almacenamiento para permitir la fluctuación del nivel interno de líquido. Los filtros retienen a las bacterias, son hidrofóbicos e idealmente están configurados para permitir la prueba de integridad in situ. El uso de filtros de ventilación climatizados son considerados para el almacenamiento a altas temperaturas o sistemas que utilizan sanitización térmica periódica para evitar la condensación dentro de la matriz del filtro | | | |
| **39.21.4** | Cúando se proporcionen válvulas liberadoras de presión y discos de ruptura en los recipientes de almacenamiento para protegerlos de una presurización insuficiente o excesiva, estos dispositivos son de diseño sanitario. Los discos de ruptura están provistos de indicadores de ruptura externos para garantizar que se detecte la pérdida de la integridad del sistema | | | |
| **REQUISITOS DE LA TUBERÍA PARA DISTRIBUCIÓN DE AGUA** | | | | |
| **39.22** | ¿La distribución de BPW, BHPW y BWFI se logra utilizando un circuito de tubería de circulación continua? | | | |
| **39.23** | ¿Se controla la proliferación de contaminantes dentro del tanque de almacenamiento y el circuito de distribución? | | | |
| **39.24** | ¿Se proporciona una buena justificación para usar un sistema de una sola vía sin recirculación? | | | |
| **39.25** | ¿Cúando se emplean intercambiadores de calor para calentar o enfriar la WPU dentro de un sistema, se toman precauciones para evitar que el calentamiento o enfriamiento contamine el agua? | | | |
| **39.26** | ¿Se consideran los tipos más seguros de intercambiadores de calor, como los doble placa, tubería doble placa o carcasa y tubo? | | | |
| **39.27** | ¿Cúando se usen intercambiadores de calor, se disponen en circuitos o subcircuitos del sistema que circulan continuamente para evitar el agua estática inaceptable en los sistemas? | | | |
| **39.28** | ¿Cúando la temperatura se reduce con fines de procesamiento, la reducción ocurre durante el tiempo mínimo necesario? | | | |
| **39.29** | ¿Los ciclos de enfriamiento y su duración son probados satisfactoriamente durante la calificación del sistema? | | | |
| **39.30** | ¿Las bombas de circulación tienen un diseño sanitario con sellos apropiados que eviten la contaminación del sistema? | | | |
| **39.31** | ¿Cuándo se proporcionen bombas de reserva, se configuran o administran para evitar zonas muertas atrapadas dentro del sistema? | | | |
| **39.32** | ¿Se toma en cuenta la prevención de la contaminación en los sistemas donde se utilizan sistemas de bomba paralelos? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **39.33** | ¿Los sistemas de purificación de agua se sanitizan utilizando procedimientos de sanitización química o térmica según corresponda (producción y distribución)? | | | |
| **39.34** | ¿El procedimiento y las condiciones utilizadas (como los tiempos y las temperaturas) son los adecuados? | | | |
| **39.35** | ¿Se usan las siguientes ténicas de control, solas o en combinación?: | | | |
| **39.5.1** | Mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro de los sistemas de distribución de agua reduce la propensión a la formación de biofilms | | | |
| **39.5.2** | Diseño del sistema garantiza la longitud de tubería más corta posible | | | |
| **39.5.3** | Para los sistemas a temperatura ambiente, las tuberías se aíslan de las tuberías calientes adyacentes | | | |
| **39.5.4** | En la instalación de las tuberías se minimiza la existencia de terminaciones o tramos muertos (en inglés deadlegs) mediante un diseño apropiado, y como guía no se excede el triple del diámetro de rama medido desde la pared de la tubería de diamétro interno (ID) hasta la línea central de la válvula de punto de uso donde existe un potencial de estancamiento | | | |
| **39.5.5** | Los indicadores de presión se separan del sistema mediante membranas | | | |
| **39.5.6** | Se usan válvulas de diafragma de modelo sanitario | | | |
| **39.5.7** | Las tuberías para los sistemas sanitizados con vapor están inclinadas y permiten el drenaje | | | |
| **39.5.8** | Se usan válvulas de diafragma de modelo sanitario | | | |
| **39.5.9** | El crecimiento microbiano se inhibe por los métodos como: Fuentes de radiación ultravioleta dentro de las tuberías, Mantenimiento del sistema a altas temperaturas (más de 65 ° C), sanitización del sistema periódicamente usando agua caliente (temperatura de guía> 70 ° C), sanitización el sistema periódicamente usando agua caliente sobrecalentada o vapor limpio, sanitización química de rutina utilizando ozono u otros agentes químicos adecuados | | | |
| **40** | **CONSIDERACIONES OPERACIONALES "START UP-INICIO" Y "COMMISSIONING-PUESTA EN MARCHA" DE LOS SISTEMAS DE AGUA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **40.1** | ¿Para la validad de los sistemas de agua se realiza un comisionamiento (puesto en marcha) y una calificación planificada, bien definida, exitosa y bien documentada? | | | |
| **40.2** | ¿El comisionamiento (puesto en marcha) incluye el ajuste de trabajo, la configuración del sistema, los controles, el ajuste del circuito y el registro de todos los parámetros de rendimiento del sistema? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **40.3** | ¿Si se pretende usar o referirse a datos del comisionamiento dentro del trabajo de validación, entonces la calidad del trabajo del comisionamiento y los datos y la documentación asociados son proporcionales a los requisitos del plan de validación? | | | |
| **CALIFICACIÓN** | | | | |
| **40.4** | ¿Los sistemas WPU, BPW, BHPW y BWFI son calificados? | | | |
| **40.5** | ¿La calificación sigue con la calificación de diseño (sus siglas en inglés DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ) de una validación convencional? | | | |
| **40.6** | ¿Se utiliza una calificación de desempeño (PQ) para que los sistemas de WPU demuestren su rendimiento consistente y confiable? | | | |
| **40.7** | ¿Se utiliza un enfoque trifásico para satisfacer el objetivo de probar la confiabilidad y robustez del sistema en servicio durante un período prolongado? | | | |
| **40.8** | ¿Las pruebas en la fuente de agua se incluyen dentro del programa de validación y se continúan como parte del monitoreo de rutina? | | | |
| **40.9** | Fase 1 | | | |
| | ¿Durante este período (2 semanas - muestreo diario del agua de alimentación), el sistema opera continuamente sin falla o desviación del rendimiento? | | | |
| | ¿Las siguientes actividades se incluyen en el enfoque de prueba?: | | | |
| | Realizar pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo con un plan definido | | | |
| | Muestrear o monitorear continuamente el agua de alimentación entrante diariamente para verificar su calidad | | | |
| | Muestrear o monitorear continuamente después de cada paso en el proceso de purificación | | | |
| | Muestrear o monitorear continuamente en cada punto de uso y en otros puntos de muestra definidos | | | |
| | Desarrollar rangos de operación apropiados | | | |
| | Desarrollar y finalizar los procedimientos de operación, limpieza, sanitización y mantenimiento | | | |
| | Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida | | | |
| | Usar y perfeccionar los procedimientos operativos estándar (sus siglas en inglés SOPs) de operación, mantenimiento, sanitización y resolución de problemas | | | |
| | Verificar los niveles de alerta provisionales | | | |
| | Desarrollar y perfeccionar el procedimiento para las fallas de prueba | | | |
| | Fase 2 | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **40.10** | ¿Se emplea otro período de prueba de dos semanas más para realizar un monitoreo intensivo adicional mientras se implementan todos los SOPs perfeccionados después de la finalización satisfactoria de la fase 1? | | | |
| | ¿El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que en la fase 1? | | | |
| | ¿El enfoque del estudio comprende?: | | | |
| **40.10.1** | Demostrar que la operación es consistente dentro de los rangos establecidos | | | |
| **40.10.2** | Demostrar que la producción y la entrega de agua es consistente con la cantidad y calidad requeridas Cúando el sistema se opera de acuerdo con los SOPs | | | |
| **40.11** | Fase 3 | | | |
| | ¿Se ejecuta durante un año después de la finalización satisfactoria de la fase 2? | | | |
| | ¿Los objetivos de este tipo de estudio incluye?: | | | |
| **40.11.1** | Demostrar un rendimiento confiable durante un período prolongado | | | |
| **40.11.2** | Garantizar que se evalúen las variaciones estacionales | | | |
| **40.11.3** | ¿La ubicación de muestro, las frecuencias de muestreo y las pruebas se realizan conforme al patrón de rutina normal según los procedimientos establecidos probados durante las fases 1 y 2? | | | |
| **MONITOREO CONTINUO DEL SISTEMA** | | | | |
| **40.12** | ¿Después de completar la fase 3 del programa de calificación para el sistema WPU, se realiza una revisión del sistema? | | | |
| **40.13** | ¿Después de esta revisión, se establece un plan de monitoreo de rutina basado en los resultados de la fase 3? | | | |
| **40.14** | ¿El monitoreo incluye una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarma apropiadamente calificados) para el monitoreo de parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total, y ensayos realizados en muestras fuera de la línea para atributos físicos, químicos y microbiológicos? | | | |
| **40.15** | ¿Las muestras fuera de línea son tomadas de puntos de uso o puntos de muestreo específicos donde los puntos de uso no pueden ser muestreados? | | | |
| **40.16** | ¿Todas las muestras de agua se toman usando la misma metodología que se detalla en los procedimientos de producción? | | | |
| **40.17** | ¿Existe un procedimiento adecuado de enjuague y drenaje en su lugar? | | | |
| **40.18** | ¿Las pruebas se llevan a cabo para garantizar que se cumplan las especificaciones de la farmacopea aprobada y con las especificaciones de la compañía? | | | |
| **40.19** | ¿Los datos de monitoreo están sujetos a análisis de tendencias (la tendencia normalmente debe estar entre ±2 sigma)? | | | |
| **40.20** | ¿Se establecen niveles adecuados de alerta y acción basados en datos históricos reportados? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **40.21** | ¿ Cualquier tendencia que exceda con frecuencia los límites de alerta desencadena una investigación exhaustiva de la causa raíz, seguida de las acciones correctivas apropiadas? | | | |
| **MANTENIMIENTO DE SISTEMAS DE AGUA** | | | | |
| **40.22** | ¿Los sistemas WPU se mantienen de acuerdo con un programa de mantenimiento controlado y documentado? | | | |
| **40.23** | ¿El programa de mantenimiento utilizado toma en consideración lo siguiente?: | | | |
| **40.23.1** | Frecuencia definida para los elementos del sistema | | | |
| **40.23.2** | El programa de calibración | | | |
| **40.23.3** | SOPs para tareas específicas | | | |
| **40.23.4** | Control de repuestos aprobados | | | |
| **40.23.5** | Establecer un plan de mantenimiento e instrucciones claras | | | |
| **40.23.6** | Revisión y aprobación de los sistemas para uso al finalizar el trabajo | | | |
| **40.23.7** | Registro y revisión de problemas y fallas durante el mantenimiento | | | |
| **REVISIONES DEL SISTEMA** | | | | |
| **40.24** | ¿Los sistemas WPU (BPW, BHPW y BWFI) se revisan a intervalos regulares apropiados? | | | |
| **40.25** | ¿El equipo de revisión comprende representantes de ingeniería, control de calidad, microbiología, operaciones y mantenimiento? | | | |
| **40.26** | ¿La revisión considera los siguientes puntos?: | | | |
| **40.26.1** | Cambios realizados desde la última revisión | | | |
| **40.26.2** | Desempeño del sistema | | | |
| **40.26.3** | Confiabilidad | | | |
| **40.26.4** | Tendencias de calidad | | | |
| **40.26.5** | Eventos de falla | | | |
| **40.26.6** | Investigaciones | | | |
| **40.26.7** | Resultados fuera de especificaciones del monitoreo | | | |
| **40.26.8** | Cambios a la instalación | | | |
| **40.26.9** | Documentación de instalación actualizada | | | |
| **40.26.10** | Libros de registro | | | |
| **40.26.11** | El estado del listado actual de procedimientos (SOPs) | | | |
| **40.27** | ¿Para sistemas nuevos o sistemas que muestran inestabilidad o falta de fiabilidad, también se revisa lo siguiente?: | | | |
| **40.27.1** | Necesidad de investigación | | | |
| **40.27.2** | Acciones correctivas y acciones preventivas (sus siglas en inglés CAPA) | | | |
| **40.27.3** | Calificación (DQ, prueba de aceptación de fábrica (sus siglas en inglés FAT), IQ, prueba de aceptación del sitio (SAT), OQ, PQ) o documentos de verificación equivalentes, y fases de supervisión del sistema | | | |

| 41 | INSPECCIONES DE SISTEMAS DE AGUA | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **41.1** | ¿Se realizan auditorías de rutina y autoinspección de los sistemas de agua establecidos? | | | |
| **41.2** | ¿Se realiza un recorrido por la planta de generación de agua y las tuberías visibles (incluidos los puntos de uso) para garantizar que el sistema esté diseñado, instalado y mantenido adecuadamente (por ejemplo: Que no haya fugas y que el sistema coincida con el diagrama de tubería e instrumentación o el trazado (P&ID)? | | | |
| **41.3** | ¿Para realizar una inspección o auditoría del sistema WPU se toma en consideración los siguientes puntos y secuencia lógica?: | | | |
| **41.3.1** | Un diagrama actualizado del sistema de agua que muestra todos los equipos en el sistema desde la entrada hasta los puntos de uso junto con los puntos de muestreo y sus designaciones | | | |
| **41.3.2** | Diagramas de tuberías aprobados (por ejemplo, ortográficos y/o isométricos) | | | |
| **41.3.3** | Un plan de muestreo y monitoreo con un diagrama de todos los puntos de muestreo | | | |
| **41.3.4** | El establecimiento de alertas en el monitoreo y niveles de acción | | | |
| **41.3.5** | Resultados del monitoreo de y evaluación de tendencias | | | |
| **41.3.6** | Inspección de la última revisión anual del sistema | | | |
| **41.3.7** | Revisión de cualquier cambio realizado en el sistema desde la última auditoría y una verificación de que el control de cambios ha sido implementado | | | |
| **41.3.8** | Revisión de las desviaciones registradas y su investigación | | | |
| **41.3.9** | Inspección general del sistema por estado y condición | | | |
| **41.3.10** | Revisión de registros de mantenimiento, falla y reparación | | | |
| **41.3.11** | Control de la calibración y estandarización de instrumentos críticos | | | |
| **SECCIÓN V** | | | | |
| **42** | **BPM PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN SUSTANCIAS PELIGROSAS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **42.1** | ¿Las instalaciones están diseñadas y operan de acuerdo a los principios de BPM? | | | |
| **42.2** | ¿La fabricación de productos que contienen sustancias peligrosas se realizan en instalaciones independientes, dedicadas y autónomas? | | | |
| **42.3** | ¿La separación de las instalaciones adyacentes y el uso compartido de servicios comunes se determinó mediante una evaluación de riesgos? | | | |
| **EVALUACIÓN DEL RIESGO** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **42.4** | ¿Las evaluaciones de riesgos se llevan a cabo para determinar los riesgos potenciales para los operadores y el medio ambiente? | | | |
| **42.5** | ¿La evaluación de riesgos determina qué fases de la producción del producto y los ciclos de control, cumplen con los requisitos de estas pautas? | | | |
| **42.6** | ¿Las evaluaciones de riesgos aplicables al medio ambiente incluyen la contaminación del aire y la contaminación por efluentes líquidos? | | | |
| **42.7** | ¿Los datos toxicológicos disponibles, como los niveles permisibles de exposición ocupacional (OEL) para el producto, se toman en cuenta al realizar la evaluación de riesgos? | | | |
| **42.8** | ¿Se protege a los productos contra la contaminación y la contaminación cruzada? | | | |
| **EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL Y SISTEMAS DE AIRE RESPIRABLE** | | | | |
| **42.9** | ¿El equipo de protección personal se encuentra disponible? | | | |
| **42.10** | ¿El personal se encuentra debidamente capacitado y evaluado en el uso de los sistemas de aire respirable? | | | |
| **42.11** | ¿El traje protector incluye una máscara protectora para el sistema de aire respirable? | | | |
| **42.12** | ¿Se realiza una última filtración con un filtro HEPA clasificado como filtro H13 según EN 1822 (norma europea)? | | | |
| **42.13** | ¿Existe un sistema de respaldo para el suministro de aire, en caso de que el sistema principal falle? | | | |
| **42.14** | ¿El cambio del suministro normal al suministro de respaldo es automático? | | | |
| **42.15** | ¿El sistema de suministro de aire cuenta con un sistema de monitoreo? | | | |
| **42.16** | ¿El sistema de suministro de aire cuenta con un sistema de señales y alarmas? Tales como: | | | |
| **42.16.1** | a. falla del suministro principal de aire | | | |
| **42.16.2** | b. temperatura fuera de especificación (OOS) | | | |
| **42.16.3** | c. humedad OOS | | | |
| **42.16.4** | d. dióxido de carbono (CO2) OOS | | | |
| **42.16.5** | e. monóxido de carbono (CO) OOS | | | |
| **42.16.6** | f. dióxido de azufre (SO2) OOS | | | |
| **42.16.7** | En caso de suministrar el aire a través de un sistema central, ¿la tubería es de acero inoxidable? | | | |
| **PROTECCIÓN DEL MEDIO AMBIENTE** | | | | |
| **42.17** | ¿La atmósfera externa y el público en las cercanías de la instalación están protegidos de posibles daños por sustancias peligrosas? | | | |
| **42.18** | En caso de realizar descarga de efluente, ¿el efluente líquido es tratado antes de ser descargado a un drenaje municipal? | | | |
| **DISEÑO DE LA INSTALACIÓN** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **42.19** | ¿El diseño y construcción de las instalaciones, evitan la entrada o salida de contaminantes? | | | |
| **42.20** | ¿Los vestuarios tienen lockers y asientos? | | | |
| **42.21** | ¿Las instalaciones en el lado de salida cuentan con duchas para los operadores? | | | |
| **42.22** | ¿Las instalaciones están dispuestas y diseñadas para facilitar las cascadas de presión y la contención requeridas? | | | |
| **42.23** | ¿Las instalaciones y el equipo, están diseñados e instaladas adecuadamente para facilitar la limpieza y la descontaminación? | | | |
| **42.24** | ¿Los planos de las instalaciones describen el flujo de personas y productos? | | | |
| **42.25** | ¿Los planos describen los sistemas de ventilación, indicando entradas y salidas? | | | |
| **42.26** | ¿La instalación no posee fugas de aire a través de techos, grietas o áreas de servicio? | | | |
| **SISTEMAS DE TRATAMIENTO DE AIRE** | | | | |
| **42.27** | ¿El sistema está diseñado e instalado para mantener y garantizar la protección del producto, el personal y el medioambiente? | | | |
| **42.28** | ¿Los principios de dirección del flujo de aire, estándares de filtración de aire, temperatura, humedad y parámetros relacionados cumplen con los requisitos mínimos establecidos por la OMS? | | | |
| **42.29** | Las instalaciones y locales que manejan de sustancias peligrosas cumple con: | | | |
| **42.29.1** | a. No existe ventilación directa del aire hacia el exterior | | | |
| **42.29.2** | b. El aire acondicionado o la ventilación genera una presión negativa con respecto al exterior | | | |
| **42.29.3** | c. Sistemas apropiados de alarma de presión de aire | | | |
| **42.29.4** | d. El arranque y la parada del ventilador de aire de suministro y escape se sincronizan de manera que las instalaciones permanezcan a una presión negativa durante el arranque y el apagado | | | |
| **42.29.5** | e. La cascada de presión de aire dentro de la instalación cumple con los requisitos de la cascada de presión farmacéutica normal con respecto a la protección del producto, la contención del polvo y la protección del personal | | | |
| **42.29.6** | f. Se indica visualmente del estado de las presiones de cada una de las habitaciones. | | | |
| **42.29.7** | g. El aire es expulsado al exterior a través de filtros HEPA y no recircula, excepto en la misma área | | | |
| **42.29.8** | h. El aire de escape o el aire de retorno se filtra a través de una caja de filtro de cambio seguro o de bolsa de salida | | | |
| **42.29.9** | i. Los vestuarios se suministran con aire filtrado con el mismo estándar que para el área de trabajo a la que sirven | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **42.29.10** | j. Los airlocks, escotillas de paso, etc., suministran y extraen aire para proporcionar la cascada de presión de aire necesaria y la contención | | | |
| **42.29.11** | k. Los operadores que abandonan el área de contención deben pasar por un sistema de descontaminación | | | |
| **42.30** | ¿Los filtros HEPA en el sistema de suministro de aire están montados en forma terminal para brindar protección contra la contaminación cruzada de retorno en caso de una falla en el flujo de aire de suministro? | | | |
| **42.31** | ¿Cuentan con un medio de contención y protección del operador? | | | |
| **42.32** | ¿Existe una descripción del sistema que incluya dibujos esquemáticos que detallen los filtros y sus especificaciones, la cantidad de cambios de aire por hora, los gradientes de presión, las clases de sala blanca y las especificaciones relacionadas? | | | |
| **42.33** | ¿Existe una indicación de los gradientes de presión que se controlan mediante indicadores de presión digitales o analógicos? | | | |
| **42.34** | ¿Cuenta con un suministro de energía de emergencia? | | | |
| **UNIDADES DE TRATAMIENTO DE AIRE** | | | | |
| **42.35** | ¿Las unidades de tratamiento de aire (UTA) que suministran aire a la instalación cumplen con los requisitos de la AHU, tal como se detalla en Aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos? | | | |
| **42.36** | ¿La decisión de usar aire de retorno o aire recirculado se tomó en base a una evaluación de riesgos? | | | |
| **42.37** | ¿Se usan principios de gestión de riesgos para abordar el potencial de contaminación cruzada Cúando se utilizan ruedas de energía? | | | |
| **42.38** | ¿Si el aire de retorno recircula, ¿se pasa por un sistema de filtración antes de volver a introducirse en el suministro AHU? | | | |
| **42.39** | ¿El aire de retorno pasa a través de dos juegos de filtros HEPA en serie? | | | |
| **42.40** | ¿El arranque y la detención de los ventiladores de aire de suministro y de escape, y los ventiladores del sistema asociados, están sincronizados de manera que las instalaciones conserven su presión de diseño y las relaciones de flujo durante el arranque y el apagado? | | | |
| **42.41** | ¿El procesamiento se detiene Cúando los ventiladores no se encuentran en funcionamiento? | | | |
| **CAJAS DE FILTRO DE CAMBIO SEGURO** | | | | |
| **42.42** | ¿Las cajas de filtro de cambio seguro o de bolsa en bolsa están diseñadas adecuadamente para proporcionar protección al operador y evitar que el polvo de los filtros entre en la atmósfera Cúando se cambian los filtros? | | | |
| **42.43** | ¿Los filtros finales en la unidad de cambio seguro son filtros HEPA con al menos una clasificación H13? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **42.44** | ¿Los filtros de pre-filtración son removibles mediante el método de bolsa en bolsa? | | | |
| **42.45** | ¿Todos los bancos de filtros están provistos de medidores de indicación diferencial de presión para indicar la carga de polvo del filtro y la vida útil restante de los filtros? | | | |
| **42.46** | ¿Las conexiones de los tubos en la carcasa del filtro están provistas de llaves de paso, para una extracción o calibración segura de los medidores? | | | |
| **42.47** | ¿El monitoreo de los filtros se realiza en intervalos regulares para evitar la carga excesiva del filtro? | | | |
| **42.48** | ¿Se proporciona un sistema de amortiguación de derivación para que el aire pueda circular a través de los filtros HEPA, mientras que los puertos de escaneo están abiertos? | | | |
| **42.49** | ¿Se usa un sistema de ventilador de refuerzo independiente, con amortiguadores de cierre apropiados? | | | |
| **42.50** | ¿Todos los sistemas de escape de la instalación, incluidos los sistemas de extracción de polvo, el sistema de vacío de escape, el secador del lecho fluidizado y el escape de la bandeja de recubrimiento, pasan a través de cajas de filtros de cambio seguros antes de ser expulsados a la atmósfera? | | | |
| **42.51** | ¿Todos los puntos de escape fuera del edificio están ubicados lo más lejos posible de los puntos de entrada de aire? | | | |
| **42.52** | ¿Todos los puntos de salida están a un nivel alto para minimizar la posibilidad de reentrada de aire de escape? | | | |
| **42.53** | ¿Cuenta con un colector de polvo o una cámara de bolsas? | | | |
| **42.54** | ¿Cuenta con aspiradoras portátiles y colectores de polvo portátiles equipados con filtros H13 HEPA? | | | |
| **42.55** | ¿El personal cuenta con un equipo de protección personal adecuado? | | | |
| **42.56** | ¿Se cuenta con registros de la eliminación segura de todos los filtros y el polvo contaminados? | | | |
| **SISTEMAS DE DESCONTAMIMACIÓN PERSONAL** | | | | |
| **42.57** | ¿Cuenta con ducha de aire / ducha de niebla / ducha de agua o algún dispositivo apropiado, se debe evitar que los contaminantes salgan de la instalación en las prendas del personal? | | | |
| **42.58** | ¿La filtración del aire suministrado y del aire de retorno o escape cumple con los mismos estándares de filtración que se utilizan en las instalaciones de fabricación? | | | |
| **42.59** | ¿El personal se cambia a prendas limpias después de haberse duchado? | | | |
| **TRATAMIENTO DEL EFLUENTE** | | | | |
| **42.60** | ¿El efluente de los desechos líquidos y sólidos se maneja de tal manera que no presente un riesgo de contaminación para el producto, el personal o el medio ambiente? | | | |
| **42.61** | ¿Todos los efluentes son desechados de manera segura? | | | |
| **42.62** | ¿Los medios de eliminación de los efluentes, son documentados? | | | |

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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **43.12** | ¿Los flujos de aire están planificados en conjunto con las ubicaciones del operador? | | | |
| | ¿Los componentes de distribución de aire de HVAC están diseñados, instalados y ubicados para evitar que los contaminantes generados dentro de la habitación se dispersen? | | | |
| **FLUJO DE AIRE UNIDIRECCIONAL** | | | | |
| **43.13** | ¿La velocidad del flujo unidireccional no interrumpe la sensibilidad de las balanzas en las áreas de pesaje? | | | |
| **43.14** | ¿La posición en la que se encuentra el operador en relación con la fuente de liberación de polvo y flujo de aire garantiza que el operador no se encuentre en el camino de un flujo de aire que podría conducir a la contaminación del producto? | | | |
| **43.15** | ¿Se mantiene de acuerdo a un SOP el sistema diseñado para operadores y procesos? | | | |
| **43.16** | ¿No existe obstrucciones en el camino de una corriente de aire de flujo unidireccional que pueda causar que el operador se exponga al polvo? | | | |
| **43.17** | ¿Cuenta con un flujo de aire unidireccional, vertical u horizontal? | | | |
| **43.18** | ¿Cuenta con un patrón de flujo de aire apropiado para proporcionar la mejor protección? | | | |
| **INFILTRACIÓN** | | | | |
| **43.19** | ¿Las instalaciones de fabricación mantienen una presión positiva en relación con el exterior, para limitar la entrada de contaminantes? | | | |
| | ¿Las zonas de presión negativa están encapsuladas por las áreas circundantes con suministros de aire limpio, de modo que solo el aire limpio pueda infiltrarse en la zona controlada? | | | |
| **CONTAMINACIÓN CRUZADA** | | | | |
| **43.20** | En caso de fabricar diferentes productos al mismo tiempo, en diferentes áreas o cubículos, ¿se toman las medidas para garantizar que el polvo no se pueda mover de un cubículo a otro? | | | |
| **43.21** | ¿El corredor se mantiene a una presión más alta que los cubículos? | | | |
| **43.22** | ¿Los cubículos se mantienen a una presión más alta que la presión atmosférica? | | | |
| **43.23** | ¿La presión y la dirección del flujo de aire son apropiados para el producto y el método de procesamiento utilizado? | | | |
| **43.24** | ¿La presión para cada instalación es evaluada individualmente de acuerdo con el producto manejado y el nivel de protección requerido? | | | |
| **CONCEPTO DIFERENCIAL DE PRESIÓN** | | | | |
| **43.25** | ¿El diferencial de alta presión entre las zonas limpias y menos limpias se genera por fugas a través de los huecos de las puertas cerradas al cubículo? | | | |
| **43.26** | ¿La diferencia de presión garantiza la contención y la prevención de la inversión de flujo? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **43.27** | ¿El diferencial de presión entre habitaciones adyacentes es considerado un parámetro crítico? | | | |
| **43.28** | ¿Los dispositivos de control y monitoreo de la presión utilizados son calibrados y calificados? | | | |
| **43.29** | ¿Se registra el cumplimiento de las especificaciones regularmente? | | | |
| **43.30** | ¿Los dispositivos de control de presión están vinculados a un sistema de alarma establecido de acuerdo con los niveles determinados por un análisis de riesgo? | | | |
| **43.31** | ¿Los sistemas de extracción de polvo central están interconectados con los sistemas de manejo de aire apropiados, para garantizar que funcionen simultáneamente? | | | |
| **43.32** | ¿Se debe evitar el diferencial de presión de la sala entre cubículos adyacentes, que están unidos por conductos comunes de extracción de polvo? | | | |
| **43.33** | ¿El aire no fluye a través de los conductos de extracción de polvo o retorna a los conductos de aire de la habitación con la presión más alta a la sala con la presión más baja? | | | |
| **43.34** | ¿Los sistemas están diseñados para evitar que el polvo retroceda en la dirección opuesta en caso de falla del componente o falla del flujo de aire? | | | |
| **43.35** | ¿La indicación de presión de la habitación es análoga? | | | |
| **43.36** | ¿La indicación de presión de la habitación es digital? | | | |
| **43.37** | ¿La indicación de presión de la habitación se representa como diferenciales de presión? | | | |
| **43.38** | ¿La indicación de presión de la habitación se representa como presiones absolutas? | | | |
| **CONCEPTO DE BARRERA FÍSICA** | | | | |
| **43.39** | Cúando corresponda, ¿se utiliza una barrera impermeable para evitar la contaminación cruzada entre dos zonas? | | | |
| **TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA** | | | | |
| **43.40** | ¿Las temperaturas de la habitación son controladas? | | | |
| **43.41** | ¿Las temperaturas de la habitación son registradas? | | | |
| **43.42** | ¿La humedad relativa de la habitación es controlada? | | | |
| **43.43** | ¿La humedad relativa de la habitación es registrada? | | | |
| **43.44** | ¿Las temperaturas máximas y mínimas de la habitación son apropiadas? | | | |
| **43.45** | ¿La humedad relativa de la habitación es apropiada? | | | |
| **43.46** | En caso que los cubículos o suites en los que se procesan productos requieren una humedad relativa baja, ¿cuentan con paredes y techos bien sellados? | | | |
| **43.47** | ¿Se toman precauciones para evitar la migración de humedad que aumenta la carga en el sistema HVAC? | | | |
| **43.48** | ¿Se realiza deshumidificación del ambiente? | | | |
| **43.49** | En caso de realizar deshumidificación del ambiente, ¿se usa medios de enfriamiento apropiados para la deshumidificación? | | | |
| **43.50** | ¿Se evitan los humidificadores?, ya que pueden convertirse en una fuente de contaminación | | | |

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

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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **43.78** | ¿Los datos medidos están dentro del criterio de aceptación? | | | |
| | ¿Las tolerancias aceptables para todos los parámetros del sistema están especificadas antes de comenzar la instalación física? | | | |
| **43.79** | ¿El personal está capacitado después de la instalación del sistema? | | | |
| **43.80** | ¿La capacitación del personal incluye la operación y el mantenimiento del sistema? | | | |
| **PUESTA EN MARCHA, CALIFICACIÓN Y MANTENIMIENTO - CALIFICACIÓN** | | | | |
| **43.81** | ¿La calificación del sistema HVAC se describe en un plan maestro de validación (VMP)? | | | |
| | ¿La calificación del sistema HVAC define la naturaleza y el alcance de las pruebas y los procedimientos y protocolos de prueba que se deben seguir? | | | |
| **43.82** | ¿Las etapas de la calificación del sistema HVAC incluyen DQ, IQ, OQ y PQ? | | | |
| **43.83** | ¿Los parámetros críticos y no críticos se determinan por medio de un análisis de riesgos? | | | |
| **43.84** | ¿Se considera un parámetro crítico, a cualquier parámetro que pueda afectar la calidad del producto farmacéutico, o un componente de impacto directo? | | | |
| **43.85** | ¿Todos los parámetros críticos se incluyen en el proceso de calificación? | | | |
| **43.86** | ¿Los sistemas y componentes no críticos están sujetos a GEP? | | | |
| **43.87** | ¿Las condiciones de diseño, rangos de operación normales, rango de operación y límites de alerta y acción se encuentran definidas? | | | |
| **43.88** | Los parámetros típicos del sistema HVAC que deben ser calificados, incluyen: | | | |
| **43.88.1** | a. temperatura | | | |
| **43.88.2** | b. humedad relativa | | | |
| **43.88.3** | c. suministrar cantidades de aire para todos los difusores | | | |
| **43.88.4** | d. cantidades de aire de retorno o de escape | | | |
| **43.88.5** | e. tarifas de cambio de aire de la habitación | | | |
| **43.88.6** | f. presiones de sala (diferenciales de presión) | | | |
| **43.88.7** | g. patrones de flujo de aire de la habitación | | | |
| **43.88.8** | h. velocidades de flujo unidireccionales | | | |
| **43.88.9** | i. velocidades del sistema de contención | | | |
| **43.88.10** | j. pruebas de penetración de filtros HEPA | | | |
| **43.88.11** | k. recuentos de partículas | | | |
| **43.88.12** | l. tarifas de limpieza de habitaciones | | | |
| **43.88.13** | m. conteos microbiológicos de aire y superficie, Cúando corresponda | | | |
| **43.88.14** | n. operación de desempolvado | | | |
| **43.88.15** | o. sistemas de advertencia / alarma, Cúando corresponda | | | |
| | ¿Se registran los resultados fuera del límite y se investiga su impacto? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **43.89** | ¿El intervalo de tiempo máximo entre pruebas es definido por el fabricante? | | | |
| | ¿Las pruebas e intervalos requeridos entre las pruebas están determinadas a través de la evaluación de riesgos? | | | |
| **43.90** | ¿Los documentos incluidos en los manuales de calificación cuentan con esquemas de flujo de aire del sistema, dibujos en cascada de presión de sala, dibujos de conceptos de zona, dibujos de asignación de sistemas de manejo de aire, dibujos de mapeo de conteo de partículas, etc? | | | |
| **PUESTA EN MARCHA, CALIFICACIÓN Y MANTENIMIENTO - MANTENIMIENTO** | | | | |
| **43.91** | ¿Cuentan con un programa de mantenimiento preventivo planificado, procedimientos y registros para el sistema HVAC? | | | |
| **43.92** | ¿Los manuales de operación y mantenimiento se encuentran actualizados? | | | |
| **43.93** | ¿El personal de mantenimiento recibe la capacitación adecuada? | | | |
| **43.94** | ¿Los filtros HEPA son cambiados por un especialista o una persona entrenada? | | | |
| **43.95** | Una vez cambiados los filtros HEPA, ¿se realizan pruebas de fugas de filtros instalados? | | | |
| **43.96** | ¿Cualquier actividad de mantenimiento se evalúa críticamente para determinar cualquier impacto en la calidad del producto, incluida la posible contaminación? | | | |
| **43.97** | ¿Las actividades de mantenimiento son programadas fuera de las horas de producción? | | | |
| **LOCALES** | | | | |
| **43.98** | Se consideran los siguientes elementos: | | | |
| **43.98.1** | a. se proporcionan cámaras de aire adecuadas, éstos tienen sistemas de suministro y extracción de aire, según corresponda | | | |
| **43.98.2** | b. áreas diseñadas de modo que se puedan lograr las cascadas de presión requeridas | | | |
| **43.98.3** | c. se deben preparan y mantienen diagramas detallados que representen cascadas de presión, direcciones del flujo de aire y rutas de flujo para el personal y los materiales | | | |
| **43.98.4** | d. el personal y los materiales no pasan de una zona de limpieza superior a una zona de limpieza inferior y volver a una zona de limpieza superior | | | |
| **43.98.5** | e. la etapa final del vestuario es del mismo grado de clasificación GMP que el área a la que conduce | | | |
| **SECCIÓN VII** | | | | |
| **44** | **VALIDACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **44.1** | ¿Existen ensayos de validaciones (prospectiva y concurrente)? | | | |
| **44.2** | ¿Existen registros históricos de los análisis realizados? | | | |
| **ALCANCE DE VALIDACIÓN** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **44.3** | ¿Cuenta con un programa de validaciones? | | | |
| **44.4** | ¿Se realiza la revisión anual del programa de validaciones? | | | |
| **44.5** | ¿Cuenta con personal calificado y con experiencia que lleven a cabo las respectivas validaciones? | | | |
| **44.6** | ¿Existe una planificación o programa específico para las actividades de validación? | | | |
| **44.7** | ¿Existen protocolos y procedimientos documentados para realizar las validaciones? | | | |
| **44.8** | ¿Cuenta con un informe escrito del resultado de la(s) validación(es)? | | | |
| **44.9** | ¿Se realiza la validación durante un periodo de tiempo? | | | |
| **44.10** | Si existen validaciones apropiadas para los aspectos críticos de las operaciones. | | | |
| **CALIFICACIÓN** | | | | |
| **44.11** | ¿Existe calificación de instalación (IQ)? | | | |
| **44.12** | ¿Existe calificación de operación (OQ)? | | | |
| **44.13** | ¿Existe calificación de desempeño (PQ)? | | | |
| **44.14** | ¿Se mantiene el equipo, servicio o sistema regularmente mantenido, monitoreado y calibrado? | | | |
| **44.15** | ¿Los principales equipos, servicios o sistemas críticos poseen IQ, OQ y PQ? | | | |
| **CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN** | | | | |
| **44.16** | ¿Se ejecuta la calibración de equipos, instrumentos y otros dispositivos utilizados en producción y control de calidad, en intervalos regulares? | | | |
| **44.17** | ¿El personal que realiza las calibraciones se encuentra debidamente calificado y capacitado? | | | |
| **44.18** | ¿Dispone de un programa de calibración con información de estándares, límites de calibración, personas responsables, frecuencia de calibración, registros y acciones pertinentes Cúando se identifiquen problemas? | | | |
| **44.19** | ¿Se encuentra los equipos, instrumentos u otros dispositivos utilizados en la producción y control de calidad debidamente etiquetados, codificados o identificados indicando el estado de la calibración y la fecha de la próxima calibración? | | | |
| **PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN** | | | | |
| **44.20** | El Plan Maestro de Validación contiene: | | | |
| **44.20.1** | Política de Validación que incluya el compromiso de mantener el estado de validación continua. | | | |
| **44.20.2** | Estructura Organizacional de las actividades de validación | | | |
| **44.20.3** | Resumen de las instalaciones, sistemas, equipos y procesos validados y a ser validados. | | | |
| **44.20.4** | Formatos de la documentación | | | |
| **44.20.5** | Planificación y calendarización | | | |
| **44.20.6** | Control de cambios | | | |
| **44.20.7** | Referencias a documentos existentes | | | |

**FORMATO 2**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN** | | | | |
| **44.21** | ¿Existen protocolos de calificación y validación que describan los estudios de calificación y validación a ser ejecutados? | | | |
| **44.22** | Los protocolos incluyen la siguiente información relevante de respaldo: | | | |
| **44.22.1** | Objetivos del estudio | | | |
| **44.22.2** | Sitio donde se lleva a cabo el estudio | | | |
| **44.22.3** | Personal Responsable | | | |
| **44.22.4** | Descripción del POSs a seguir | | | |
| **44.22.5** | Equipos a ser usados; estándares y criterios para los productos y procesos relevantes | | | |
| **44.22.6** | Tipo de validación | | | |
| **44.22.7** | Descripción de los procesos y/o parámetros | | | |
| **44.22.8** | Requisitos de muestreo, pruebas y monitoreo | | | |
| **44.22.9** | Criterios de aceptación predeterminados para sacar conclusiones. | | | |
| **44.23** | ¿Existe descripción de la forma en que son analizados los resultados? | | | |
| **44.24** | ¿Existe evidencia de que el protocolo o cambios en el protocolo han sido aprobados antes de su uso? | | | |
| **INFORMES DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN** | | | | |
| **44.25** | Existen informes escritos de las calificaciones y validaciones desarrolladas. | | | |
| **44.26** | Los informes incluyen los protocolos de calificación y validación incluyendo: | | | |
| **44.26.1** | Título | | | |
| **44.26.2** | Objetivos del estudio | | | |
| **44.26.3** | Referencia al protocolo | | | |
| **44.26.4** | Detalles del material | | | |
| **44.26.5** | Equipos | | | |
| **44.26.6** | Procedimientos y métodos de prueba | | | |
| **44.27** | ¿Los resultados son evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación predeterminados? | | | |
| **44.28** | ¿Los resultados cumplen los criterios de aceptación? | | | |
| **44.29** | ¿Se realizan investigaciones de las desviaciones y los resultados fuera de límites? | | | |
| **44.30** | ¿Existe justificación de desviaciones que hayan sido aceptadas? | | | |
| **44.31** | ¿Existe aprobación por parte de los departamentos responsables de calificaciones y validaciones del informe final? | | | |
| **44.32** | ¿La conclusión del informe manifiesta que el resultado de la calificación y/o validación fue o no considerado exitoso.? | | | |
| **44.33** | ¿Se encuentra aprobado el informe final por el departamento de garantía de calidad? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **44.34** | ¿Se encuentran documentadas las desviaciones del proceso de validación detectadas, con las respectivas acciones correctivas? | | | |
| **ETAPAS DE CALIFICACIÓN** | | | | |
| **44.35** | ¿Se realizan todos los procedimientos de operación, mantenimiento y calibración? | | | |
| **44.36** | ¿Dispone de registro de las capacitaciones realizadas a los operarios? | | | |
| **CALIFICACIÓN DE DISEÑO** | | | | |
| **44.37** | ¿Se presenta evidencia documentada de que se cumplieron las especificaciones de diseño en la calificación de diseño? | | | |
| **CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN** | | | | |
| **44.38** | ¿Se presenta evidencia documentada de que la instalación fue completa y satisfactoria? | | | |
| **44.39** | Durante la calificación de instalación se verifican las especificaciones de adquisición, dibujos, manuales, listado de repuestos y detalles del proveedor? | | | |
| **44.40** | ¿Se calibran los aparatos de control y medición? | | | |
| **CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN** | | | | |
| **44.41** | ¿Existe evidencia documentada de que los servicios, sistemas o equipos y todos sus componentes operan de acuerdo a las especificaciones de operación? | | | |
| **44.42** | ¿Cuenta con pruebas diseñadas para demostrar el funcionamiento satisfactorio sobre el rango normal de operación, al igual que en los límites de sus condiciones de operación (incluyendo condiciones de peor caso)? | | | |
| **44.43** | ¿Los controles de operación, alarmas, interruptores, visores y otros componentes de operación son probados? | | | |
| **CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO** | | | | |
| **44.44** | ¿Existe evidencia documentada que los servicios, sistemas o equipos y todos sus componentes pueden desempeñarse consistentemente de acuerdo a las especificaciones bajo las condiciones de uso de rutina? | | | |
| **44.45** | ¿Existen recopilación durante un periodo de tiempo de los resultados de las pruebas realizadas? | | | |
| **RECALIFICACIÓN** | | | | |
| **44.46** | ¿Existe un programa de recalificación definido? | | | |
| **44.47** | ¿Se realizan recalificaciones periódicas y recalificaciones después de cambios (como cambios en servicios, sistemas o equipos; trabajos de mantenimiento y de movimientos)? | | | |
| **REVALIDACIÓN** | | | | |
| **44.48** | ¿Los procesos y procedimientos deben ser revalidados para asegurar que se mantienen capaces de lograr los resultados previstos? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **44.49** | ¿Se realizan revalidaciones periódicas y revalidaciones después de cambios (como cambios en servicios, sistemas o equipos; trabajos de mantenimiento y de movimientos)? | | | |
| **44.50** | ¿Existe un programa de revalidación definido? | | | |
| **44.51** | ¿Existen registros históricos de revalidación? | | | |
| **REVALIDACIÓN PERIODICA** | | | | |
| **44.52** | ¿Se realizar una revalidación periódica para evaluar cambios en el proceso que puedan ocurrir gradualmente durante un periodo de tiempo o debido a desgaste de equipos? | | | |
| **44.53** | En una revalidación periódica se considera lo siguiente: | | | |
| **44.53.1** | Fórmula maestra y especificaciones | | | |
| **44.53.2** | POSs | | | |
| **44.53.3** | Registros (Calibración, mantenimiento, limpieza, entre otros) | | | |
| **44.53.4** | Metodologías analíticas | | | |
| **REVALIDACIÓN PERIODICA** | | | | |
| **44.54** | Se encuentra en el plan de validación los cambios que requieren tener revalidación? | | | |
| **CONTROL DE CAMBIOS** | | | | |
| **44.55** | ¿Los cambios son controlados conforme a un Procedimiento Operativo Estándar (POS)? | | | |
| **44.56** | ¿El procedimiento (POS) describe las acciones a tomar, incluyendo la necesidad de calificar o validar y la extensión de la calificación o validación a llevarse a cabo? | | | |
| **44.57** | ¿Existen registros documentados de las solicitudes de cambios, formalmente aprobadas previo a su implementación? | | | |
| **PERSONAL** | | | | |
| **44.58** | ¿El personal que se encuentra en áreas relevantes, se encuentra debidamente calificado? | | | |
| **45** | **VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CALEFACCIÓN, VENTILACIÓN Y AIRE ACONDICIONADO (HVAC)** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **45.1** | ¿Existen para todos los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) determinados los componentes de instalación, subsistemas o parámetros, parámetros críticos y no críticos? | | | |
| **45.2** | Son calificados los siguientes parámetros de un sistema HVAC: | | | |
| **45.2.1** | Temperatura y humedad ambiental; | | | |
| **45.2.2** | Cantidades de suministro y retorno de aire; | | | |
| **45.2.3** | Presión ambiental, velocidad de recambio de aire, patrón de flujo, recuento de partículas y tasa de recuperación; | | | |
| **45.2.4** | Velocidades de flujo unidireccional y pruebas de integridad de filtro HEPA. | | | |
| **46** | **PUESTA EN FUNCIONAMIENTO** | | | |

| 46 | REQUERIMIENTO | SI | NO | NA |
|---|---|---|---|---|
| **46.1** | ¿La puesta en funcionamiento comprende el montaje, balance, ajuste y prueba del sistema completo de HVAC, asegurando que el sistema cumple todos los requisitos, como se establecen en las especificaciones de requerimientos del usuario, y las capacidades especificadas en su diseño y desarrollo? | | | |
| **46.2** | ¿Los registros de instalación aportan evidencia documentada de todas las capacidades medidas en el sistema? | | | |
| **46.3** | ¿Los datos incluyen ítems tales como el diseño y diagramas de medición de flujos de aire, flujos de agua, presiones del sistema y amperajes eléctricos, y los mismos se encuentran en los manuales de operación y mantenimiento (manuales O&M)? | | | |
| **46.4** | ¿Se encuentran especificados los límites de tolerancia para todos los parámetros del sistema, previo a su instalación física? | | | |
| **46.5** | ¿Se mantienen los manuales O & M, diagramas esquemáticos, protocolos e informes, y son mantenidos como documentos de referencia para cualquier cambio y actualización al sistema? | | | |
| **47** | **CALIFICACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **47.1** | ¿Se encuentran calificados los sistemas HVAC utilizando un enfoque basado en riesgo? | | | |
| **47.2** | ¿Se encuentra descrita la calificación de los sistemas HVAC en el plan maestro de validación? | | | |
| **47.3** | ¿El plan maestro de validación define la naturaleza y extensión de las pruebas y los procedimientos y protocolos de las pruebas a seguir? | | | |
| **47.4** | ¿Las etapas de calificación de los sistemas HVAC incluyen calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ)? | | | |
| **47.5** | ¿Se realiza análisis de riesgo para determinar los parámetros críticos y no críticos de todos los componentes de instalación de HVAC, subsistemas y controles, deben ser determinados mediante un análisis de riesgo? | | | |
| **47.6** | ¿Se realizan los cambios al sistema HVAC, sus componentes y controles que puedan afectar los parámetros críticos, de acuerdo a un procedimiento de control de cambios? | | | |
| **47.7** | ¿Se definen los límites y criterios de aceptación, durante la etapa de diseño? | | | |
| **47.8** | ¿Se definen las condiciones de diseño, rangos normales de operación, rangos de operación y límites de alerta y de acción? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **47.9** | ¿Se encuentran todos los parámetros dentro del rango de las condiciones de diseño durante la calificación de operación del sistema? (Éstas pueden salirse del rango de las condiciones de diseño durante procedimientos normales de operación, pero deben mantenerse dentro del rango de operación) | | | |
| **47.10** | ¿Se mantiene registro de fabricación de lote en el cual se incluyan los resultados fuera de límites (ej. desviaciones de límite de acción)? | | | |
| **47.11** | Los parámetros del sistema HVAC que deben ser calificados en el establecimiento farmacéutico, incluyen: | | | |
| **47.11.1** | temperatura | | | |
| **47.11.2** | humedad relativa | | | |
| **47.11.3** | volumen de suministro de aire para todos los difusores | | | |
| **47.11.4** | volumen de retorno o de extracción de aire | | | |
| **47.11.5** | tasas de recambio de aire | | | |
| **47.11.6** | presiones ambientales (diferenciales de presión) | | | |
| **47.11.7** | patrones de flujo de aire en las salas | | | |
| **47.11.8** | velocidades de flujo unidireccional | | | |
| **47.11.9** | velocidades de sistemas de contención | | | |
| **47.11.10** | pruebas de integridad de filtro HEPA | | | |
| **47.11.11** | recuento de partículas en las salas | | | |
| **47.11.12** | tasas de recuperación (room clean-up rates) | | | |
| **47.11.13** | Recuento microbiológico de aire y superficies, Cúando corresponda | | | |
| **47.11.14** | operación de eliminación de polvo | | | |
| **47.11.15** | sistemas de alerta / alarma, si corresponde | | | |
| **47.12** | ¿Se encuentra establecido un intervalo de tiempo máximo entre pruebas, considerando el tipo de instalación sometido a prueba y el nivel de protección del producto? | | | |
| **47.13** | ¿Se lleva a cabo una recalificación periódica de los parámetros a intervalos regulares, ej. anualmente.? | | | |
| **47.14** | ¿La recalificación también se lleva a cabo Cúando ocurre cualquier cambio que pueda afectar el desempeño del sistema? | | | |
| **48** | **VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **48.1** | Se encuentran los sistemas de tratamiento de agua sometidos a mantenimiento, validación y monitoreo planificado? | | | |
| **LA VALIDACION DE LOS SISTEMAS DE AGUA CONSTA DE AL MENOS DE LAS SIGUIENTES TRES FASES:** | | | | |
| **48.2** | Fase 1: fase de investigación; | | | |
| **48.3** | Fase 2: control a corto plazo; | | | |
| **48.4** | Fase 3: control a largo plazo. | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **48.5** | ¿Se incluye en el "Manual de calidad del agua" (OMS, TRS 929 - Informe 39 anexo3) la validación ejecutada y los requisitos de revalidación? | | | |
| **49** | **PUESTA EN FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMAS DE AGUA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **49.1** | ¿El trabajo para poner en funcionamiento el sistema de agua incluye la puesta en marcha, ajustes del sistema, controles, ajustes del loop y registro de todos los parámetros de desempeño del sistema? | | | |
| **49.2** | ¿Si se utiliza como referencia la información de la puesta en funcionamiento, dentro del trabajo de validación, la calidad del trabajo y la información y documentación asociada se encuentran acorde a los requisitos del plan de validación? | | | |
| **50** | **CALIFICACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **50.1** | ¿Los sistemas de agua para uso farmacéutico (WPU), agua purificada (PW), agua altamente purificada (HPW) y agua para inyectables (WFI), se encuentran calificados siguiendo el esquema de validación de evaluación de diseño o calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ)? | | | |
| **50.2** | ¿Se ejecutan las 3 fases de la calificación para comprobar la confiabilidad y robustez del sistema en servicio? | | | |
| **50.3** | ¿Se contempla un período de prueba de 2-4 semanas monitoreando intensamente el sistema? | | | |
| **50.4** | ¿El sistema operó las semanas de monitoreo, continuamente sin fallas ni desviaciones de funcionamiento? | | | |
| **50.5** | Se Incluyen los siguientes procedimientos en el enfoque de las pruebas:<br>-Realizar pruebas químicas y microbiológicas, según un plan definido; | | | |
| **50.6** | ¿Se contempla un período adicional de prueba de 2-4 semanas, después del cumplimiento satisfactorio de la fase 1, llevando a cabo monitoreos adicionales, más intensos, mientras se implementan todos los POSs ya ajustados? | | | |
| **50.7** | El enfoque en la fase 2 demuestra también lo siguiente: | | | |
| **50.7.1** | Que el funcionamiento es consistente dentro de los rangos establecidos | | | |
| **50.7.2** | Consistencia en la producción y en la cantidad y calidad requerida del agua generada, Cúando el sistema opera de acuerdo a los POSs. | | | |
| **50.7.3** | ¿Se realiza después del cumplimiento satisfactorio de la fase 2? | | | |
| **50.8** | ¿La fase 3 cumple con los siguientes objetivos y características? | | | |
| **50.8.1** | Demostrar ampliamente un desempeño confiable | | | |
| **50.8.2** | Asegurar la evaluación de las variables estacionales | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **50.8.3** | Reducir los puntos de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas, a un patrón normal de rutina, basado en los procedimientos establecidos y comprobados durante las fases 1 y 2. | | | |
| **51** | **VALIDACIÓN DE LIMPIEZA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **51.1** | ¿Los procedimientos de limpieza son validados? | | | |
| | ¿Existen POSs, detallando el proceso de limpieza para equipos y utensilios.? | | | |
| **51.2** | Los criterios de limpieza y el procedimiento para validación de limpieza contempla: | | | |
| **51.2.1** | Superficies que tienen contacto con el producto; | | | |
| **51.2.2** | Limpieza posterior a un cambio de producto (Cúando una formulación farmacéutica se esté cambiando por otra formulación, completamente diferente); | | | |
| **51.2.3** | Entre lotes, en campañas (Cúando se esté fabricando una fórmula durante un periodo de tiempo, y en diferentes días); | | | |
| **51.2.4** | Agrupación (bracketing) de productos para la validación de limpieza (esto a menudo surge Cúando los productos contienen sustancias con propiedades similares (tales como solubilidad) o la misma sustancia en diferentes potencias. | | | |
| **51.2.5** | Evaluación y revalidación periódica del número de lotes fabricados entre las validaciones de limpieza. | | | |
| **51.3** | ¿Se realizan al menos tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza, y se demuestra que es exitosas, para comprobar que el método está validado? | | | |
| **52** | **PROTOCOLOS E INFORMES DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **PROTOCOLOS DE VALIDACION DE LIMPIEZA** | | | | |
| **52.1** | ¿La validación de limpieza es descrita en protocolos de validación, los cuales deben ser formalmente aprobados, ej. por la unidad de control de calidad o de aseguramiento de calidad? | | | |
| **52.2** | En la preparación del protocolo de validación de limpieza, se considera lo siguiente: | | | |
| **52.2.1** | Desembalaje del sistema | | | |
| **52.2.2** | Pre-limpieza | | | |
| **52.2.3** | Agentes de limpieza, concentración, volumen de solución, calidad del agua | | | |
| **52.2.4** | Tiempo y temperatura | | | |
| **52.2.5** | Velocidad de flujo, presión y enjuague | | | |
| **52.2.6** | Complejidad y diseño de equipo | | | |
| **52.2.7** | Capacitación de operarios | | | |
| **52.2.8** | Tamaño del sistema | | | |
| **52.3** | El protocolo de validación de limpieza incluye: | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **52.3.1** | Los objetivos del proceso de validación | | | |
| **52.3.2** | Las personas responsables de realizar y aprobar el estudio de validación | | | |
| **52.3.3** | La descripción de los equipos a usar, incluyendo un listado de equipos, marca, modelo, número de serie u otro código único | | | |
| **52.3.4** | El intervalo entre el término de producción y el comienzo del procedimiento de limpieza (el intervalo puede ser parte del estudio desafío de la validación propiamente tal) | | | |
| **52.3.5** | El período máximo que un equipo puede dejarse sucio antes de ser limpiado, así como el establecimiento del tiempo que debe transcurrir después de la limpieza y antes de ser usado | | | |
| **52.3.6** | Los niveles de microorganismos (bioburden) | | | |
| **52.3.7** | Los procedimientos de limpieza (documentados en un POS existente, incluyendo definición de cualquier proceso automatizado) a ser usados para<br>cada producto, cada sistema de fabricación o cada parte de un equipo | | | |
| **52.3.8** | Todos los equipos utilizados para el monitoreo de rutina, ej. conductivímetros, pHmetros y analizadores de carbón orgánico total | | | |
| **52.3.9** | El número de ciclos de limpieza a ser ejecutados consecutivamente | | | |
| **52.3.10** | Los procedimientos de muestreo a ser usados (muestro L1873 muestreo por enjuague, monitoreo en proceso y ubicación de los puntos de muestreo) y la justificación para su uso; | | | |
| **52.3.11** | Los datos de los estudios de recuperación (debe establecerse la eficiencia de la recuperación de la técnica de muestreo) | | | |
| **52.3.12** | La metodología analítica (especificidad y sensibilidad) incluyendo los límites de detección y de cuantificación | | | |
| **52.3.13** | Los criterios de aceptación (justificando la determinación de límites específicos) incluyendo un margen de error y eficiencia de muestreo | | | |
| **52.3.14** | Requisitos de revalidación | | | |
| **52.4** | La elección de agentes de limpieza debe ser documentada y aprobada por la unidad de calidad y debe estar científicamente justificada en base a: | | | |
| **52.4.1** | La solubilidad de los materiales a ser removidos | | | |
| **52.4.2** | El diseño y la construcción de los equipos y materiales de las superficies a ser limpiados | | | |
| **52.4.3** | La seguridad del agente de limpieza | | | |
| **52.4.4** | La facilidad de remoción y detección | | | |
| **52.4.5** | Los atributos del producto | | | |
| **52.4.6** | La temperatura y volumen mínimo del agente de limpieza y solución de enjuague; recomendaciones del fabricante | | | |
| **52.5** | Los procedimientos de limpieza para productos y procesos que son muy similares cuentan como mínimo un estudio de validación de “peor caso”? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **52.6** | Para el enfoque antes descrito, ¿Existe un programa de validación justificada, denominada “bracketing”, que aborde aspectos críticos relacionados con el producto, equipo o proceso seleccionado? | | | |
| **52.7** | ¿Se toma en consideración el tipo de productos y de equipos, Cúando se lleva a cabo el "bracketing" | | | |
| **52.8** | ¿Se realiza “bracketing” por producto, Cúando los productos involucrados sean similares en su naturaleza o propiedades y que serán procesados usando el mismo equipo? | | | |
| **52.9** | ¿Se emplean procedimientos de limpieza idénticos para estos productos? | | | |
| **52.10** | ¿El producto más representativo, es el más difícil de limpiar? | | | |
| **52.11** | ¿Se realiza “bracketing” por equipo Cúando el equipo es similar, o es el mismo equipo en tamaño diferente (ej. estanques de 300 litros, 500 litros y 1000 litros).? | | | |
| **INFORMES DE VALIDACION DE LIMPIEZA** | | | | |
| **52.12** | Se mantienen los registros de limpieza relevantes (firmados por el operario, verificado por producción y revisado por garantía de calidad) y la fuente de los datos (resultados originales). | | | |
| **52.13** | ¿Los resultados de la validación de limpieza se presentan en los informes de validación de limpieza, indicando el resultado y la conclusión? | | | |
| **53** | **PERSONAL** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **53.1** | El personal u operarios que ejecutan rutinariamente la limpieza, ¿Se encuentran capacitados y supervisados eficazmente? | | | |
| **54** | **EQUIPOS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **54.1** | ¿Se encuentran validados los procedimientos para la limpieza de las superficies de los equipos que tienen contacto con el producto? | | | |
| | ¿Se consideran para la limpieza las partes de los equipos que no tienen contacto, en las cuales pueda migrar producto o cualquier material del proceso? | | | |
| | ¿Se encuentran identificadas las zonas críticas (independientemente del método de limpieza), particularmente en grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en sitio (Clean in place) semiautomáticos o completamente automáticos? | | | |
| **54.2** | ¿ Se utilizan equipos específicos para productos difíciles de limpiar, equipos difíciles de limpiar, o para productos con un elevado nivel de riesgo de seguridad, en que no es posible cumplir los límites de aceptación requeridos utilizando un procedimiento de limpieza validado? | | | |
| **54.3** | ¿Existe un proceso para la limpieza de una parte de un equipo o sistema? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **54.4** | ¿Se toma en cuenta el diseño del equipo Cúando se redacta el protocolo de validación de limpieza, ej. mezcladores-V, bombas de transferencia o líneas de llenado? | | | |
| **55** | **DETERGENTES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **55.1** | ¿El laboratorio conoce la composición del/los detergente(s) utilizado(s) y demuestra su remoción durante el enjuague? | | | |
| **55.2** | ¿Se encuentran definidos los límites de aceptación para los residuos de detergente después de la limpieza? | | | |
| **55.3** | Cúando se validan los procedimientos de limpieza, ¿también se considera la posibilidad de descomposición de los detergentes? | | | |
| **55.4** | ¿Los detergentes son liberados por control de calidad de acuerdo a especificaciones preestablecidas? | | | |
| **56** | **MICROBIOLOGÍA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **56.1** | ¿Se consideran medidas para prevenir el crecimiento microbiano y remover la contaminación, donde ésta haya ocurrido? | | | |
| **56.2** | ¿Existe evidencia documentada que indique que la limpieza y el almacenamiento de rutina de los equipos no permite proliferación microbiana? | | | |
| **56.3** | ¿El periodo y condiciones de almacenamiento de equipos no limpios antes de su limpieza, y el tiempo entre limpieza y re-uso de equipos, forma parte de los procedimientos de validación de limpieza? | | | |
| **56.4** | ¿ Son almacenados secos, los equipos después de su limpieza? | | | |
| **56.5** | ¿No permanece agua residual en los equipos después de su limpieza? | | | |
| **57** | **MUESTREO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **57.1** | ¿Los equipos son limpiados tan pronto como es posible, después de su uso? | | | |
| **57.2** | ¿Existen prácticas de remuestreo y reanálisis? no debe utilizarse antes o durante la limpieza | | | |
| **MUESTREO DIRECTO DE LA SUPERFICIE (MÉTODO DIRECTO)** | | | | |
| *Nota: Este método de muestreo es el más comúnmente usado e implica la utilización de un material inerte (por ejemplo, algodón hidrófilo) en el extremo de un asa (se refiere a un "hisopo") que se frota metódicamente en la superficie. Es importante el tipo de material de muestreo utilizado y su posible impacto en los resultados de los análisis, ya que el material de muestreo utilizado puede interferir con el análisis. (Por ejemplo, se ha encontrado que el adhesivo utilizado en los hisopos interfiere con el análisis de las muestras.)* | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **57.3** | Se encuentran considerados los siguientes factores en el muestreo directo:<br>- el proveedor del hisopo,<br>- el área hisopada,<br>- número de hisopos utilizados,<br>- si éstos son hisopos húmedos o secos,<br>- manipulación de los hisopos y;<br>- las técnicas de hisopado. | | | |
| **57.4** | ¿Se considera las ubicaciones "peor caso" además de la composición de los equipos (por ejemplo vidrio o acero)? | | | |
| | ¿El protocolo identifica la ubicación de los puntos de muestreo? | | | |
| **57.5** | ¿Se tienen identificadas las zonas críticas, es decir, las más difíciles de limpiar, especialmente en los grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en sitio (Clean in place) semiautomáticos o completamente automáticos? | | | |
| **57.6** | ¿El medio de muestreo y el solvente utilizado son adecuados para su propósito? | | | |
| **MUESTREO POR ENJUAGUE (MÉTODO INDIRECTO)** | | | | |
| *Nota: Este método permite la toma de muestras de una gran superficie, de zonas que son inaccesibles o que no pueden ser desmontadas rutinariamente y proporciona una visión general. Las muestras de enjuague pueden entregar evidencia suficiente de una limpieza adecuada Cúando la accesibilidad a las piezasde los equipos impide el muestreo directo de la superficie, y puede ser útil para verificar los residuos de los agentes de limpieza, por ejemplo, detergentes.* | | | | |
| **57.7** | ¿Las muestras de enjuague son utilizadas en combinación con otros métodos de muestreo tales como el muestreo directo de superficie? | | | |
| **57.8** | ¿Existe evidencia, que las muestras son recuperadas con exactitud. Por ejemplo, una recuperación de más del 80% es considerada buena, mayor al 50% es razonable y menor al 50% no es aceptable? | | | |
| **MÉTODO DE LOTE PLACEBO** | | | | |
| *Nota: Este método se basa en la fabricación de un lote placebo, el cual es luego analizado para detectar la presencia del producto anterior. Éste es un método costoso y laborioso. Es difícil garantizar que los contaminantes se desprendan de manera uniforme desde la superficie del equipo. Además, si las partículas del contaminante o residuo son suficientemente grandes, pueden no dispersarse uniformemente en el lote placebo.* | | | | |
| **57.9** | ¿Se utiliza el método de lote placebo en conjunto con el método de enjuague y/o el método de superficie? | | | |
| **57.10** | ¿Las muestras son tomadas a lo largo del proceso de fabricación? *(En estas muestras deben rastrearse trazas de productos anteriores (tomar* | | | |
| **58** | **MÉTODOLOGÍA ANALÍTICA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **58.1** | ¿ Son validadas las metodologías analíticas antes de realizar la validación de la limpieza? | | | |
| **58.2** | ¿Las metodologías seleccionadas detectan residuos o contaminantes específicos de la (s) sustancia (s) que se están analizando (sensibilidad)? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **58.3** | La validación de las metodologías incluyen, según corresponda:<br>- precisión, linealidad y selectividad (este último si se buscan determinados<br>analitos);<br>- límite de detección (LD);<br>- límite de cuantificación (LC);<br>- recuperación, adicionando (spiking) el analito; y<br>- reproducibilidad. | | | |
| **58.4** | El límite de detección para cada método analítico, ¿Es lo suficientemente sensible para detectar el nivel aceptable establecido de residuos o contaminantes? | | | |
| **58.5** | ¿Se utilizan metodologías apropiadas que sean sensibles y específicas Cúando corresponda, las cuales pueden incluir métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía gaseosa (GC), y cromatografía en capa fina de alta presión (HPTLC))? (Otros métodos pueden incluir (por si solos o en conjunto) medición del carbono orgánico total (TOC), pH, o conductividad; espectroscopia ultravioleta (UV), y ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).) | | | |
| **59** | **DETERMINACIÓN DE LÍMITES DE ACEPTACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **59.1** | ¿La justificación de los límites de residuos establecidos es lógica, y basada en el conocimiento de los materiales involucrados? | | | |
| **59.2** | ¿Cada situación debe es evaluada individualmente? | | | |
| **59.3** | ¿Además de los análisis químicos, de ser necesario, se realiza un barrido mediante cromatografía en capa fina? | | | |
| **59.4** | ¿No existen residuos de los productos anteriores, de la reacción entre productos y productos de degradación, o del propio proceso de limpieza (por ejemplo, detergentes o disolventes)? | | | |
| **59.5** | ¿El enfoque de la determinación de límites es:? | | | |
| **59.5.1** | ser específico por producto | | | |
| **59.5.2** | agrupar productos en familias y elegir el producto peor caso | | | |
| **59.5.3** | agrupar productos de acuerdo al riesgo, por ejemplo, productos muy solubles, productos con potencia similar, muy tóxicos, o productos difíciles de detectar | | | |
| **59.5.4** | utilizar diferentes factores de seguridad para diferentes formas de dosificación basado en respuesta fisiológica (este método es esencial para materiales de alta potencia) | | | |
| **59.6** | ¿Los límites son expresados como una concentración en el producto siguiente (ppm), límite por superficie de área (mcg/cm2) o en el agua de enjuague como ppm? | | | |
| **59.7** | ¿La sensibilidad de las metodologías analíticas es definida para permitir que se establezcan límites razonables? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **59.8** | ¿El fundamento para seleccionar los límites de presencia de residuos de productos cumple con los criterios definidos? | | | |
| **59.8.1** | Visualmente limpio. (No debe haber residuos visibles en el equipo después de la limpieza.) Se debe determinar la concentración a la cual la mayoría de los ingredientes activos son visibles, a través de estudios de adición (spiking). Este criterio no es adecuado para los productos de baja dosis y alta potencia | | | |
| **59.8.2** | No más de 10 ppm de un producto aparecerá en otro producto (base para los metales pesados en las materias primas) | | | |
| **59.8.3** | No más de 0,1% de la dosis terapéutica normal de un producto aparecerá en la máxima dosis diaria de un producto posterior | | | |
| **59.9** | ¿Se utiliza la más estricta de las tres opciones? | | | |
| **59.10** | ¿Son los ingredientes alergénicos (por ejemplo, penicilinas y cefalosporinas) y materiales de alta potencia (por ejemplo esteroides anovulatorios, esteroides potentes y citotóxicos) son indetectables utilizando las mejores metodologías analíticas disponibles? | | | |
| **60** | **VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS ANALITICAS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **60.1** | ¿Se demuestra a través de la validación que el procedimiento analítico es adecuado para su finalidad? | | | |
| **60.2** | ¿Las Metodologías analíticas, se encuentran validadas, incluyendo aquellas que se utilicen para estabilidad? | | | |
| **60.3** | ¿El departamento de Investigación y Desarrollo valida las metodologías analíticas antes de ser transferidas a la unidad de Control de Calidad, Cúando sea apropiado? | | | |
| **60.4** | ¿El responsable del laboratorio de control de calidad asegura que las metodologías analíticas estén validadas? | | | |
| **60.5** | ¿Los dispositivos analíticos empleados para estos análisis se encuentran calificados y los instrumentos de medición empleados en la calificación se encuentran calibrados? | | | |
| **60.6** | ¿Los procedimientos nuevos de análisis se encuentran validados? | | | |
| **60.7** | ¿Se cuenta con especificaciones para materiales y productos? | | | |
| **60.8** | ¿Los análisis realizados están descritos en la documentación de las metodologías analíticas estandarizadas? | | | |
| **60.9** | ¿En los estudios de validación, se utilizan estándares de referencia, bien caracterizados, con su pureza documentada? | | | |
| **60.10** | ¿Los procedimientos analíticos más comunes incluyen análisis de identidad, valoración de materias primas y productos farmacéuticos, análisis de cuantificación de contenido de impurezas y de límites de impurezas? | | | |
| **60.11** | ¿Otros procedimientos analíticos incluyen ensayos de disolución y determinación del tamaño de partículas? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **60.12** | ¿Los resultados de las metodologías analíticas son fiables, exactos y reproducibles? | | | |
| **60.13** | ¿Se realiza verificación o revalidación Cúando sea relevante? (Ejemplo, Cúando hay cambios en el proceso de síntesis de las materias primas; cambios en la composición del producto terminado; modificación del procedimiento analítico; Cúando las metodologías analíticas son transferidas de un laboratorio a otro; o Cúando cambian partes importantes de equipos e instrumentos) | | | |
| **60.14** | ¿Existe evidencia que acredite la calificación de las competencias de los analistas en los análisis que realizan? | | | |
| **61** | **METODOLOGÍAS FARMACOPEICAS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **61.1** | Cúando se utilizan metodologías farmacopeicas, ¿se dispone de evidencia que demuestre que tales metodologías son adecuadas para el uso rutinario en el laboratorio (verificación)? | | | |
| **61.2** | ¿Las metodologías farmacopeicas utilizadas para la determinación de contenido o de impurezas en productos farmacéuticos, han demostrado ser específicas en relación a la sustancia a analizar (sin interferencias de placebo)? | | | |
| **61.3** | ¿El laboratorio confirma la metodología farmacopeica, por ejemplo, para un producto farmacéutico terminado en particular analizado por primera vez, no surgen interferencias de los excipientes presentes, o que para un API, las impurezas provenientes de una nueva ruta de síntesis están adecuadamente diferenciadas? | | | |
| **61.4** | Si existen metodologías farmacopeicas adaptadas para otro uso, ¿éstas se encuentran validadas para tal uso, demostrando que se ajusta a su propósito? | | | |
| **62** | **METODOLOGÍAS NO FARMACOPEICAS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **62.1** | ¿Las metodologías no-farmacopeicas se encuentran validadas apropiadamente? | | | |
| **63** | **VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **63.1** | ¿La validación se realiza en conformidad con el protocolo de validación? | | | |
| | ¿El protocolo incluye procedimientos y criterios de aceptación para todas las característica? | | | |
| | ¿Los resultados se encuentran documentados en el informe de validación? | | | |
| | Si se realizan metodologías no-farmacopeicas, ¿Se justifica el uso de metodologías no-farmacopeicas, existiendo metodologías farmacopeicas? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **63.2** | ¿La justificación debe incluye información tal como comparaciones con las metodologías farmacopeicas u otras metodologías? | | | |
| **63.3** | ¿Se describen en detalle y proporcionan suficiente información las metodologías de ensayo estandarizadas? | | | |
| | ¿La descripción incluye las condiciones cromatográficas (en caso de los análisis por cromatografía), los reactivos necesarios, los estándares de referencia, las fórmulas para cálculos de resultados y pruebas de idoneidad del sistema? | | | |
| **64** | **CARACTERÍSTICAS DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **64.1** | ¿Durante la validación de metodologías analíticas se incluyen las siguientes? | | | |
| **64.2** | ¿La exactitud es establecida a lo largo del rango especificado en el procedimiento analítico? | | | |
| **64.3** | ¿La precisión es medida por el grado de dispersión de los resultados individuales con respecto a la media (buena agrupación), y se encuentra expresada como la desviación estándar relativa (DSR)? | | | |
| **64.4** | ¿La repetitividad es evaluada usando un mínimo de nueve determinaciones que abarquen el rango especificado en el procedimiento? (por ejemplo tres concentraciones con tres repeticiones cada uno, o con un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración del análisis) | | | |
| **64.5** | ¿La robustez es considerada durante la fase de desarrollo, y demuestra la fiabilidad de un análisis Cúando se realizan variaciones deliberadas en los parámetros del método? | | | |
| **64.6** | ¿Se utilizan mínimo 5 concentraciones para demostrar linealidad? | | | |
| **64.7** | ¿Si existe relación lineal la misma es evaluada por métodos estadísticos apropiados? | | | |
| **64.8** | ¿Se lleva a cabo una investigación de especificidad durante la validación de los análisis de identificación, de determinación de impurezas y de valoración? | | | |
| **64.9** | Se consideran los siguientes procedimientos analíticos: | | | |
| **64.9.1** | Exactitud | | | |
| **64.9.2** | Presición: repetitividad, precisión intermedia | | | |
| **64.9.3** | Especificidad | | | |
| **64.9.4** | Límite de detección | | | |
| **64.9.5** | Límite de cuantificación | | | |
| **64.9.6** | Linealidad | | | |
| **64.9.7** | Rango | | | |
| **65** | **VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **65.1** | ¿Los sistemas computarizados son validados en el nivel apropiado para su uso y aplicación? | | | |
| **65.2** | ¿El sistema computarizado incluye las siguientes etapas: planificación, especificación, programación, verificación, commissioning, documentación de operación, monitoreo y modificación? | | | |
| **65.3** | El propósito de la validación de un sistema computarizado es garantizar un grado aceptable de evidencia (documentada, datos originales), confianza (cumplimiento riguroso, fiable y exhaustivo de las especificaciones predeterminadas), uso previsto, precisión, consistencia y fiabilidad. | | | |
| **65.4** | ¿Se encuentran validadas las especificaciones del sistema como las especificaciones funcionales? | | | |
| **65.5** | ¿Se realiza la evaluación periódica (o continua) después de la validación inicial? | | | |
| **65.6** | ¿Existen procedimientos escritos para monitorear el desempeño, control de cambios, seguridad del programa y de los datos, calibración y mantenimiento, capacitación de personal, recuperación en situaciones de emergencia y reevaluación periódica? | | | |
| **65.7** | Los aspectos de las operaciones computarizadas consideran durante la validación lo siguiente: | | | |
| **65.7.1** | Redes | | | |
| **65.7.2** | Manual de copias de seguridad (manual back-ups) | | | |
| **65.7.3** | Controles entrada/salida | | | |
| **65.7.4** | Documentación del proceso | | | |
| **65.7.5** | Monitoreo | | | |
| **65.7.6** | Alamas | | | |
| **65.7.7** | Recuperación en situaciones de cortes energéticos | | | |
| **66** | **ESPECIFICACIÓN DEL SISTEMA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **66.1** | ¿Existe un documento de control o especificación del sistema? | | | |
| | ¿El documento de control indica los objetivos del sistema informático propuesto, los datos que deben registrarse y almacenarse, el flujo de ellos y cómo interactúan con otros sistemas y procedimientos, la información a ser producida, los límites de cualquier variable y el programa operativo y el programa de prueba (incluye ejemplos de cada documento producido por el programa)? | | | |
| **66.2** | ¿Los elementos del sistema considerados en la validación incluyen: Hardware (equipos), software (procedimientos) y personas (usuarios)? | | | |
| **67** | **ESPECIFICACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **67.1** | Una especificación del funcionamiento o del desempeño debe proporcionar instrucciones para verificar, operar y mantener el sistema, así como también los nombres de la(s) persona(s) responsable(s) de su desarrollo y funcionamiento. | | | |
| **67.2** | ¿Se consideran los siguientes aspectos generales ubicación, fuente de poder, temperatura, y perturbaciones magnéticas Cúando se utilizan sistemas computarizados? | | | |
| **67.3** | ¿Los sistemas computacionales son verificados y revalidados? | | | |
| | ¿Los sistemas computacionales tienen control de cambios, conforme el procedimiento definido; que incluya disposiciones para el chequeo, la aprobación y la implementación del cambio? | | | |
| | ¿Los datos son revisados periodicamente para confirmar que éstos han sido transferidos con exactitud y confiabilidad? | | | |
| **68** | **SEGURIDAD** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **68.1** | ¿Los datos son ingresados o corregidos únicamente por personas autorizadas para hacerlo? | | | |
| **68.2** | ¿Los sistemas de seguridad se encuentran correctamente instalados para impedir el ingreso o la manipulación de datos no autorizados? | | | |
| **68.3** | ¿Todas las actividades de ingreso de datos, cambio o correcciones de las entradas incorrectas y la creación de copias de seguridad son llevadas a cabo en conformidad a los Procedimientos Operativos Estándar (POS) escritos y aprobados? | | | |
| **68.4** | ¿Los procedimientos de seguridad se encuentran por escrito? | | | |
| **68.5** | ¿La seguridad también se extiende a los dispositivos usados para almacenar programas, tales como cintas, discos y tarjetas magnéticas? | | | |
| **68.6** | ¿El acceso a estos dispositivos es controlado? | | | |
| **68.7** | ¿La trazabilidad aplicada es capaz de identificar las personas que ingresaron datos o hicieron cambios, liberaron materiales, o realizaron otros pasos críticos en la fabricación o en control? | | | |
| **68.8** | ¿El ingreso de datos críticos a un computador por una persona autorizada (por ejemplo, el ingreso de una fórmula maestra de producción) es verificada de forma independiente y liberada para uso por una segunda persona autorizada? | | | |
| **68.9** | ¿Se validan los POSs para determinados sistemas o procesos, ejemplo, deben definirse y probarse los procedimientos a seguir en caso de que el sistema falle o se averíe? | | | |
| **68.10** | Ajustes alternativos deben ser realizados por el equipo de validación, y se debe disponer de un procedimiento de recuperación en situaciones de desastre para los sistemas que necesitan funcionar en caso de averías | | | |

| 69 | COPIAS DE SEGURIDAD (BACK-UPS) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **69.1** | ¿Se crean copias de seguridad de todos los archivos y datos regularmente, las se mantienen y almacenan en un lugar seguro, para prevenir daños intencionales o accidentales? | | | |
| **70** | **VALIDACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **70.1** | La planificación es una etapa del proceso de validación, la cual debe considerar la política de validación, el programa del proyecto y los POSs. | | | |
| **70.2** | Se deben definir los sistemas anexos a los sistemas computarizados y a los proveedores, y tanto éstos como el producto deben ser evaluados. El sistema debe ser diseñado y construido, teniendo en consideración los tipos, pruebas y garantía de calidad del software. | | | |
| **70.3** | Después de la instalación del sistema, éste debe ser calificado. La extensión de la calificación debe depender de la complejidad del sistema. El sistema<br>debe ser evaluado y realizar la calificación de desempeño, control de cambios, mantenimiento y calibración, la seguridad, planificación de contingencia, POSs, capacitación, monitoreo del desempeño, y reevaluación periódica. | | | |
| **71** | **VALIDACIÓN DE HARDWARE Y SOFTWARE** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| | **HARDWARE** | | | |
| **71.1** | Se encuentran validados los siguientes aspectos del sistema computarizado: | | | |
| **71.1.1** | **Tipos** | | | |
| | Dispositivo de entrada | | | |
| | Dispositivo de salida | | | |
| | Convertidor de señales | | | |
| | Unidad de procesamiento central (CPU) | | | |
| | Sistema de distribución | | | |
| | Dispositivos periféricos | | | |
| | Aspectos claves | | | |
| | Ubicación: entorno distancia dispositivo de entrada | | | |
| **71.1.2** | **Señales de conversión** | | | |
| | Operación de Entrada / Salida (I/O) | | | |
| | Comando de sobreescritura (Command Overrides) | | | |
| | Mantenimiento | | | |
| **71.1.3** | **Validación** | | | |
| | Función | | | |
| | Límites | | | |
| | Peor caso | | | |
| | Reproducibilidad/consistencia | | | |
| | Documentación | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Revalidación | | | |
| **71.2** | ¿Se realizan pruebas y desafíos apropiados, como parte del proceso de validación al hardware? | | | |
| **71.3** | ¿La atención del hardware se centra en su ubicación, mantenimiento y calibración, así como su validación/calificación? (Pueden influir en el sistema la estática, el polvo, las fluctuaciones de voltaje de la fuente de poder y las interferencias electromagnéticas. La extensión de la validación dependerá de la complejidad del sistema). | | | |
| **71.4** | La validación/calificación del hardware demuestra: | | | |
| **71.4.1** | Que la capacidad del hardware esté acorde con su función asignada (por ejemplo, idioma extranjero) | | | |
| **71.4.2** | Que opera dentro de los límites operacionales (por ejemplo, memoria, puertos de conexión, puertos de entrada) | | | |
| **71.4.3** | Que se desempeña aceptablemente bajo las condiciones del peor caso, (por ejemplo, largas horas, temperaturas extremas) | | | |
| **71.4.4** | Reproducibilidad / consistencia (por ejemplo, desempeñando al menos 3 ejecuciones bajo diferentes condiciones) | | | |
| **71.4.5** | ¿La validación se realiza en conformidad a protocolos escritos de calificación, y los resultados se registran en los informes de calificación? | | | |
| **71.4.6** | ¿Se realiza una revalidación Cúando se realizan cambios significativos? | | | |
| **71.4.7** | Gran parte de la validación de hardware puede ser realizada por el proveedor del computador. Sin embargo, la responsabilidad final por la idoneidad del equipo usado continúa siendo de la compañía | | | |
| **71.4.8** | ¿La compañía mantiene los datos de validación de Hardware y sus protocolos? (Cúando la información de la validación es generada por una empresa externa, por ejemplo, el proveedor del computador, la compañía no requiere mantener todos los registros de los numerosos resultados de las pruebas; sin embargo, tales registros deben ser lo suficientemente completos (incluyendo los resultados generales y protocolos) para permitir a la compañía evaluar la conformidad de la validación. Será inadecuado, por ejemplo, una mera certificación de idoneidad del proveedor). | | | |
| **SOFTWARE** | | | | |
| **71.9** | Se encuentran validados los siguientes aspectos del sistema computarizado: | | | |
| **71.9.1** | **Nivel** | | | |
| | Lenguaje del equipo | | | |
| | Lenguaje del ensamblaje | | | |
| | Lenguaje del nivel avanzado | | | |
| | Lenguaje de aplicación | | | |
| | **Identificación del software** | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **71.9.2** | Lenguaje | | | |
| | Nombre | | | |
| | Función | | | |
| | Entrada | | | |
| | Salida | | | |
| | Punto de control fijo (Fixed Set Point) | | | |
| | Punto de control variable (Variable set point) | | | |
| | Ediciones (edits) | | | |
| | Manipulación de entrada | | | |
| | Programa de sobreescritura (Program Overrides) | | | |
| **71.9.3** | **Aspectos claves** | | | |
| | Desarrollo de software | | | |
| | Seguridad del software | | | |
| **71.9.4** | **Validación** | | | |
| | Función | | | |
| | Peor caso | | | |
| | Repeticiones | | | |
| | Documentación | | | |
| | Revalidación | | | |
| **71.10** | ¿Se encuentra incluido el software en un menú? (Software es el término empleado para describir el conjunto completo de programas utilizados por un computador) | | | |
| **71.11** | Los registros se consideran un Software ¿Se encuentran focalizados en la exactitud, seguridad, acceso, conservación de registros, revisión, doble chequeo, documentación y exactitud de la reproducción? | | | |
| **IDENTIFICACIÓN** | | | | |
| **71.12** | ¿La compañía identifica los siguientes puntos claves de los programas computacionales: lenguaje, nombre, función (objetivo del programa), entrada (determinar entradas), salida (determinar salidas), punto de control fijo (variables del proceso que no pueden ser cambiadas por el operador), punto de control variable (ingresados por el operador), ediciones (rechazar entrada/salida que no se ajuste a los límites y minimizar errores, por ejemplo, ingreso de números de cuatro o cinco caracteres), manipulación de entrada (y ecuaciones) y programa de sobre escritura (por ejemplo, detener un mezclador antes de tiempo)? | | | |
| **71.13** | Se debe identificar el personal que tiene la capacidad y/o está autorizado a escribir, alterar o acceder a los programas. | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **71.14** | ¿La validación del software garantiza que los programas computacionales (especialmente aquellos que controlan la fabricación y los procesos) se desempeñarán consistentemente como se espera, dentro de los límites pre-establecidos? | | | |
| **71.15** | Durante la planificación de la validación, se consideran los siguientes puntos: | | | |
| **71.15.1** | Función: ¿el programa coincide con la función operativa asignada (por ejemplo, genera la documentación del lote, los diferentes lotes de materiales utilizados en un lote determinado) | | | |
| **71.15.2** | Peor caso: realizar la validación bajo diferentes condiciones (por ejemplo, velocidad, volumen de datos, frecuencia) | | | |
| **71.15.3** | Repeticiones: suficiente número de veces (repetir ingresos de datos) | | | |
| **71.15.4** | Documentación: protocolos e informes | | | |
| **71.15.5** | Revalidación: necesaria Cúando se realizan cambios significativos | | | |
| **72** | **CALIFICACIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **72.1** | ¿Los sistemas y equipos se encuentran apropiadamente diseñados, ubicados, instalados, operados y mantenidos para ajustarse a su propósito previsto? | | | |
| **72.2** | ¿Se encuentran calificados los sistemas críticos, es decir, aquellos cuyo desempeño consistente puede tener un impacto en la calidad de los productos? (Estos pueden incluir, según corresponda, sistemas de purificación de agua, sistemas de manejo de aire, sistemas de aire comprimido y sistemas de vapor) | | | |
| **72.3** | ¿Los equipos críticos se encuentran calificados? (El continuo desempeño adecuado de los equipos es importante para asegurar consistencia lote a lote. Por lo tanto, los equipos críticos deben ser calificados) | | | |
| **72.4** | ¿ Cuenta el laboratorio con una política de calificación para sistemas y equipos? | | | |
| **72.5** | ¿La política y el programa de calificación incorpora los equipos (incluyendo instrumentos) utilizados en la producción y en el control de calidad? | | | |
| **72.6** | ¿Los sistemas y equipos nuevos son sometidos a todas las etapas de calificación, incluyendo calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ), según corresponda? | | | |
| **72.7** | En algunos casos, pueden no ser requeridas todas las etapas de calificación. Ver además las directrices en calificación de sistemas de purificación de agua en Anexo 2 y de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) en Anexo 1. | | | |
| **72.8** | ¿Se encuentran los sistemas calificados antes que los equipos? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **72.9** | ¿Los equipos se encuentran calificados previo al uso rutinario para proveer evidencia documentada de que el equipo se ajusta al propósito previsto? | | | |
| **72.10** | ¿Los sistemas y equipos son sometidos a recalificaciones periódicas, así como también a recalificaciones después de cambios? | | | |
| **72.11** | ¿Se encuentran ciertas etapas de la calificación de los equipos realizadas por el proveedor o por terceros? | | | |
| **72.12** | ¿Se encuentra disponible la documentación relevante asociada con la calificación, incluyendo procedimientos de operación estándar (POSs), especificaciones y criterios de aceptación, certificados y manuales? | | | |
| **72.13** | ¿La calificación se realiza de acuerdo a protocolos de calificación predeterminados y aprobados? | | | |
| **72.14** | ¿Los resultados de la calificación son registrados y plasmados en informes de calificación? | | | |
| **72.15** | ¿La extensión de la calificación se encuentra basada en la criticidad de un sistema o equipo (ej. mezcladores, autoclaves o sistemas computacionales)? | | | |
| **73** | **CALIFICACIÓN DE DISEÑO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **73.1** | ¿Son considerados los requerimientos del usuario al decidir el diseño específico de un sistema o equipo? | | | |
| **73.2** | ¿Se selecciona un proveedor adecuado para el sistema o equipo correspondiente (proveedor aprobado)? | | | |
| **74** | **CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **74.1** | ¿Se encuentran instalados correctamente los sistemas y equipos, de acuerdo a un plan de instalación y a un protocolo de calificación de instalación? | | | |
| **74.2** | ¿Se establecen los requisitos para la calibración, mantenimiento y limpieza, durante la instalación? | | | |
| **74.3** | ¿Se incluye en la calificación de instalación, la identificación y verificación de todos los elementos del sistema, piezas, servicios, controles, medidores y otros componentes? | | | |
| **74.4** | ¿Son calibrados contra estándares nacionales o internacionales adecuados, que sean trazables, los dispositivos de medición, de control e indicadores? | | | |
| **74.5** | ¿Existen registros documentados para la instalación (informe de calificación de instalación) para indicar la conformidad de la instalación? | | | |
| **74.6** | ¿Incluyen los registros documentados los detalles del proveedor y fabricante, nombre del sistema o equipo, modelo y número de serie, fecha de la instalación, repuestos, procedimientos relevantes y certificados? | | | |

**Nota: Ejemplo de formato de protocolo e informe de IQ se puede observar en el anexo 6 de la GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICO**.*(Este formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de Calificación de Instalación.)*

| 75 | CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **75.1** | ¿Se verifica la operación de los sistemas y equipos de acuerdo con un protocolo de calificación de operación? | | | |
| **75.2** | ¿Se encuentran identificados los parámetros críticos de operación? | | | |
| **75.3** | ¿Los estudios de variables críticas incluyen condiciones que abarquen circunstancias y límites superiores e inferiores (también conocido como | | | |
| **75.4** | ¿Se incluye en la calificación de operación la verificación de operación de todos los elementos, piezas, servicios, controles, medidores y otros | | | |
| **75.5** | ¿Existen registros documentados para la verificación de operación (informe de calificación de operación) que indique la conformidad de la operación? | | | |
| **75.6** | ¿Se encuentran los Procedimientos de Operación Estándar (POSs) para la operación finalizados y aprobados? | | | |
| **75.7** | ¿Se proporciona capacitación a los operarios de los sistemas y equipos, manteniendo los registros de éstas? | | | |
| **75.8** | Los sistemas y equipos deben ser liberados para el uso rutinario sólo una vez finalizada la calificación de operación, siempre que todos los resultados de las calibraciones, limpieza, mantención, capacitación, y ensayos relacionados, se encuentren conformes. | | | |

**Nota: Ejemplo de formato de protocolo de Calificación de Operación (OQ) se puede observar en el anexo 6 de laGUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICO.** *(El siguiente formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de Calificación de Operación.)*

| 76 | RECALIFICACIÓN | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **76.1** | ¿Se realiza la recalificación de sistemas y equipos de acuerdo a un programa definido? (La frecuencia de recalificación puede ser determinada basándose en factores tales como los análisis de los resultados relativos a calibración, verificación y mantención.) | | | |
| **76.2** | ¿Se realiza recalificación periódica? | | | |
| **76.3** | ¿Se realiza recalificación después de cambios? | | | |
| | ¿Se justifica en base a una evaluación de riesgo del cambio, la extensión de la recalificación después de cambios? | | | |
| | ¿Se considera la recalificación después de cambios, como parte del procedimiento de control de cambios? | | | |
| **77** | **CALIFICACIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS "EN USO"** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **77.1** | ¿Cuenta con datos que respalden y verifiquen la adecuada operación y desempeño de los sistemas y equipos que han estado “en uso” durante un periodo de tiempo y los cuales no han sido objeto de calificación de instalación y/o de operación? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **77.2** | ¿Los datos incluyen los parámetros de operación y límites para variables críticas, calibración, mantención y mantención preventiva, procedimientos operativos estándar (POSs) y registros? | | | |
| **78** | **VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ESTERILES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **78.1** | ¿La validación de procesos entrega evidencia documentada de que un proceso es capaz de entregar de manera confiable y reiterada un producto de la calidad requerida? | | | |
| **78.2** | ¿Se encuentra documentada la política y el enfoque de validación de procesos? ¿Se incluye las etapas y parámetros críticos? | | | |
| **78.3** | ¿La validación de procesos comienza una vez que la calificación de los sistemas y equipos de apoyo esté finalizada? (En ciertos casos, la validación de procesos puede ser realizada de manera concurrente con la calificación de desempeño) | | | |
| **78.4** | ¿Toda actividad de desarrollo en sus últimas etapas finaliza con una fase de validación, para la cual deben haberse identificado los procesos y etapas críticas? (Esto incluye en particular, la fabricación de productos de investigación y el escalamiento de procesos desde la planta piloto a la unidad de producción a escala industrial) | | | |
| **78.5** | ¿Se encuentra la validación de procesos finalizada previo a la fabricación del producto terminado que se pretende comercializar (validación prospectiva)? (La validación de procesos durante la producción rutinaria también puede ser aceptable (validación concurrente).) | | | |
| **79** | **VALIDACIÓN PROSPECTIVA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **79.1** | ¿Se identifican durante en desarrollo del producto, los factores o parámetros críticos que pueden afectar la calidad del producto terminado? | | | |
| **79.2** | ¿Se encuentra el proceso de producción desglosado en etapas individuales, y cada etapa se encuentra evaluada? (ej: en base a la experiencia o consideraciones teóricas). | | | |
| **79.3** | Cúando se identifican posibles situaciones críticas, ¿se evalúa el riesgo, se investigan las posibles causas y se determina su probabilidad y magnitud, se elabora el plan de ensayo, y se establecen las prioridades? | | | |
| **79.4** | ¿Se realiza una evaluación general de los ensayos luego de ser ejecutados y evaluados? | | | |
| **79.5** | ¿Los procesos insatisfactorios se encuentran modificados y perfeccionados hasta que un estudio de validación compruebe que éstos son satisfactorios? (Esta forma de validación es esencial para limitar el riesgo de ocurrencia de errores en la producción a escala industrial) | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **79.6** | De ser posible ¿La criticidad de estos factores se determina a través del desafío del “peor caso”? | | | |
| **79.7** | La validación prospectiva es realizada de acuerdo a un protocolo de validación. El protocolo incluye: | | | |
| **79.7.1** | Descripción del proceso | | | |
| **79.7.2** | Descripción del estudio | | | |
| **79.7.3** | Detalles de los equipos y/o instalaciones a ser utilizadas (incluyendo equipos de medición o de registro) junto con su status de calibración | | | |
| **79.7.4** | Las variables a ser monitoreadas | | | |
| **79.7.5** | Las muestras a ser tomadas: dónde, cuándo, cómo, cuántas y cuánto (tamaño de muestra) | | | |
| **79.7.6** | Las características/atributos del comportamiento del producto a ser monitoreadas, junto con los métodos de análisis | | | |
| **79.7.7** | Los límites de aceptación | | | |
| **79.7.8** | Cronogramas de trabajo | | | |
| **79.7.9** | Responsabilidades del personal | | | |
| **79.7.10** | Detalle de los métodos de registro y evaluación de resultados, incluyendo análisis estadísticos | | | |
| **79.8** | ¿Se encuentran completamente validados todos los equipos, el área de producción y metodologías analíticas a ser utilizados? (por ejemplo, durante la calificación de instalación y calificación de operación). | | | |
| **79.9** | ¿Se encuentra apropiadamente capacitado el personal que participa en el trabajo de validación? | | | |
| **79.10** | ¿Se elabora la documentación de fabricación a ser utilizada, después que han sido identificados los parámetros críticos del proceso, y han sido determinados y especificados los ajustes de equipos, especificaciones de componentes y condiciones ambientales? | | | |
| **79.11** | ¿Se elabora un número de lotes a fabricar, en la ejecución de la validación, es suficiente para permitir un grado de variación normal y establecer tendencias y proveer de suficientes datos para la evaluación? | | | |
| **79.12** | Se puede considerar que una validación de proceso es adecuada, si los datos de al menos 3 lotes consecutivos están dentro de los parámetros finalmente acordados y generan un producto de la calidad deseada. | | | |
| **79.13** | ¿Lo lotes de la validación son del mismo tamaño? ¿Son del mismo tamaño a utilizar en escala industrial? (Si esto no es posible, se debe considerar un tamaño de lote reducido en el diseño del protocolo, y Cúando comience la producción a escala industrial, se debe demostrar la validez de cualquier hipótesis previamente formulada) | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **79.14** | ¿Se ejecutan controles exhaustivos al producto en varias etapas durante el proceso de fabricación de los lotes, incluyendo al producto final y a su envase y empaque? | | | |
| **79.15** | ¿Los resultados se encuentran documentados en el informe de validación? | | | |
| **79.16** | Como mínimo, el informe incluye: | | | |
| **79.16.1** | Descripción del proceso: documentos de fabricación y envase empaque, incluyendo detalles de las etapas críticas | | | |
| **79.16.2** | Resumen detallado de los resultados obtenidos de los controles en proceso y control final, incluyendo los datos de ensayos fallidos. Cúando los datos primarios no son incluidos, se debe hacer referencia a las fuentes utilizadas y su ubicación | | | |
| **79.16.3** | Cualquier acción realizada en adición a lo especificado en el protocolo, o cualquier desviación del protocolo, debe ser formalmente registrada junto con una explicación | | | |
| **79.16.4** | Revisión y comparación de los resultados contra aquellos esperados | | | |
| **79.16.5** | Aceptación o rechazo formal del trabajo por el equipo o personas designadas responsables de la validación, después de completar cualquier acción correctiva o repetición de trabajo | | | |
| **79.17** | En base a los resultados obtenidos, ¿se establece una conclusión y recomendación respecto del grado necesario de monitoreo y de controles de proceso para la fabricación rutinaria? | | | |
| **79.18** | ¿La conclusión y la recomendación se encuentran incorporadas en los documentos de fabricación y envase empaque, y/o procedimientos operativos estándar (POSs), para el uso rutinario? | | | |
| **79.19** | ¿Se especifican límites y frecuencias de análisis y controles? | | | |
| **79.20** | ¿Se especifican las acciones a tomar en caso de que los límites sean excedidos? | | | |
| **79.21** | Los lotes fabricados como parte de la ejecución de la validación, destinados a ser comercializados o distribuidos, ¿Han sido fabricados bajo condiciones que cumplan cabalmente los requisitos de buenas prácticas de manufactura y con la autorización de comercialización (registro sanitario)? | | | |
| **80** | **VALIDACIÓN CONCURRENTE** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **80.1** | En ciertos casos, puede ser apropiado validar un proceso durante la fabricación rutinaria, como por ejemplo, Cúando el producto corresponde a una concentración diferente al producto previamente validado, una diferente forma de comprimido o Cúando el proceso es bien comprendido. | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **80.2** | La decisión de llevar a cabo una validación concurrente ¿Es realizada por personal debidamente autorizado? | | | |
| **80.3** | ¿Las instalaciones y los equipos a ser utilizados durante la validación concurrente han sido previamente calificados? | | | |
| **80.4** | ¿La validación concurrente se realiza de acuerdo a un protocolo de validación? | | | |
| **80.5** | ¿Se encuentran documentados los resultados en un informe de validación? | | | |
| **80.6** | Durante la vida del producto, ¿se efectúa la validación concurrente combinada con un análisis de tendencia que incluya la estabilidad? | | | |
| **81** | **VALIDACIÓN RETROSPECTIVA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **81.1** | La validación retrospectiva se basa en una revisión exhaustiva de los datos históricos que proveen la evidencia documental necesaria de que el proceso está realizando lo esperado. Este tipo de validación también requiere de la elaboración de un protocolo, el informe de los resultados de la revisión de los datos, una conclusión y una recomendación. | | | |
| **81.2** | ¿Se utiliza la validación retrospectiva en casos excepcionales? (Sólo es aceptable para procesos bien establecidos y será inadecuada Cúando hayan ocurrido cambios en la composición del producto, procedimientos de operación o equipos) | | | |
| **81.3** | ¿Se revisan los datos suficientes que proporcionen una conclusión estadísticamente significativa? | | | |
| **81.4** | Si los resultados de la validación retrospectiva son considerados satisfactorios, ¿Estos sirven sólo como un indicador que el proceso no necesita ser validado en el futuro inmediato? | | | |
| **81.5** | Para la validación retrospectiva, ¿Son revisados al menos, 15 a 25 lotes, preferentemente procesados durante un periodo no superior a 12 meses? | | | |
| **81.6** | ¿Se analiza información sobre problemas relacionadas con el producto? (La confiabilidad del proceso es demostrada si, durante un periodo de tiempo considerable no se tienen rechazos, quejas, devoluciones, reacciones adversas inexplicables, etc) | | | |
| **82** | **REVALIDACIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| ***Nota: ver texto principal de "validación". La necesidad de revalidación periódica de procesos no estériles es considerada de baja prioridad respecto de los procesos estériles.*** | | | | |
| **82.1** | La revalidación es necesaria para asegurar que los cambios en el proceso y/o en el área en que se lleva a cabo el proceso, sean intencionales o no, no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **82.2** | En el caso de los procesos estandarizados, que usan equipos convencionales, una revisión de los datos, similar a la que se requeriría para una validación retrospectiva, puede aportar una garantía apropiada de que el proceso continúa bajo control. ¿Son considerados los siguientes puntos? | | | |
| **82.2.1** | La ocurrencia de cualquier cambio en la fórmula patrón, métodos, fabricante de materias primas, equipos y/o instrumentos | | | |
| **82.2.2** | Calibraciones y mantenciones preventivas realizadas a los equipos | | | |
| **82.2.3** | Procedimiento operativo estándar (POSs) | | | |
| **82.2.4** | Programa de limpieza y sanitización | | | |
| **83** | **CONTROL DE CAMBIOS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **83.1** | ¿Los productos fabricados con procesos que han sufrido cambios, han sido liberados para su comercialización con pleno conocimiento y consideración del cambio y de su impacto en el proceso de validación? | | | |
| **83.2** | ¿El protocolo de validación de proceso se encuentra conforme lo descrito en las directrices de la OMS en las Guías complementarias de Validación? | | | |
| **SECCIÓN VIII** | | | | |
| **84** | **BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **84.1** | ¿Se cuenta con un número adecuado de personal calificado para lograr los objetivos de garantía de calidad farmacéutica? | | | |
| **84.2** | ¿El personal recibe la capacitación adecuada en relación con las buenas prácticas de almacenamiento, las regulaciones, los procedimientos y la seguridad. | | | |
| **84.3** | ¿El personal recibe capacitación y se mantienen altos los niveles de higiene personal y sanitización? | | | |
| **84.4** | ¿El personal utiliza las protecciones adecuadas para las actividades que realiza en el área de almacenamiento? | | | |
| **85** | **INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **85.1** | ¿Se toman la precauciones necesarias para evitar que personas no autorizadas ingresen a las áreas de almacenamiento? | | | |
| **85.2** | ¿Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos? | | | |
| **85.3** | ¿Las áreas de almacenamiento estan diseñadas para garantizar el correcto almacenamiento de los productos? | | | |
| | ¿El almacenamiento de los productos permite realizar una adecuada limpieza e inspección? | | | |
| | ¿Se lleva un registro controlado de aquellos productos que requieran condiciones especiales de almacenamiento? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **85.4** | ¿Las áreas de almacenamiento se encuentran limpias y libres de materiales ajenos al área? | | | |
| | ¿El establecimiento cuenta con programa de saneamiento que indique la frecuencia de la limpieza y los métodos que se utilizarán para limpiar las instalaciones y las áreas de almacenamiento? | | | |
| | ¿Se dispone de un programa para el control de plagas? | | | |
| | ¿Los agentes utilizados en el control de plagas son seguros y no alteran la calidad de los productos? | | | |
| | ¿Se dispone de un procedimiento para la limpieza y desinfección adecuada de las áreas y se mantienen los registros de la limpieza? | | | |
| **85.5** | ¿Están diseñadas y equipadas las áreas de recepción de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento? | | | |
| **85.6** | ¿Se encuentran debidamente identificadas las áreas donde se almacenan los productos en cuarentena y su acceso es restringido al personal autorizado? | | | |
| | ¿En caso de contar con un sistema que reemplace la cuarentena física este garantiza la seguridad equivalente? | | | |
| **85.7** | ¿Si el muestreo de materia prima se realiza en el área de almacenamiento, existe un área segura que impida la contaminación o la contaminación cruzada (áreas clasificadas, controladas acorde al tipo de producto y con dispositivos que garanticen su estabilidad)? | | | |
| **85.8** | ¿Se almacenan de manera separada los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos? | | | |
| **85.9** | ¿Cuenta con un área de almacenamiento demarcada y de acceso restringido para:? | | | |
| **85.10** | ¿Sustancias altamente activas y radiactivas? | | | |
| **85.11** | ¿Sustancias psicotrópicas y estupefacientes? | | | |
| **85.12** | ¿Productos sometidos a control? | | | |
| **85.13** | ¿Productos inflamables y explosivos? | | | |
| **85.14** | ¿Se toman las debidas precauciones durante el almacenamiento de los materiales y productos farmacéuticos con el objetivo de evitar la contaminación, confusión y contaminación cruzada? | | | |
| **85.15** | ¿El almacenamiento efectúado garantiza que se mantenga la calidad de los productos farmacéuticos? | | | |
| | ¿Se aplica el sistema FEFO para una adecuada rotación de los productos en stock? | | | |
| **85.16** | ¿Cuenta con un sistema de cuarentena que permite identificar y controlar los materiales rechazados y productos farmacéuticos hasta su disposición final? | | | |
| **85.17** | ¿El almacenamiento de los narcóticos se lo realiza de acuerdo a las convenciones internacionales y las leyes o regulaciones nacionales de narcóticos? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **85.18** | ¿Las áreas de almacenamiento cuentan con una iluminación adecuada que permita operar de forma segura? | | | |
| **85.19** | ¿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** | | | | |
| **85.20** | ¿Se encuentran disponibles los registros de monitoreo de temperatura? | | | |
| | ¿Los registros de temperatura muestran uniformidad en toda el área de almacenamiento? | | | |
| **85.21** | ¿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? | | | |
| **85.22** | ¿Se conservan los registros de monitoreo durante al menos la vida útil del material o producto almacenado? | | | |
| | ¿Cuánto tiempo? | | | |
| **86** | **REQUISITOS DE ALMACENAMIENTO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **86.1** | ¿Se cuenta instrucciones y registros de todas las actividades realizadas en las áreas de almacenamiento? | | | |
| **86.2** | ¿Los documentos describen claramente los procedimientos de almacenamiento, ruta de los materiales y productos farmacéuticos en caso de retirada del producto? | | | |
| **86.3** | ¿Existe información escrita o electrónica para cada material o producto almacenado que indique condiciones, recomendaciones y precauciones? | | | |
| **86.4** | ¿Se conservan los registros de cada entrega realizada? | | | |
| | ¿Los mismos contiene la descripción de los productos, calidad cantidad, proveedor, número del lote del proveedor, fecha de recepción, número de lote asignado y fecha de vencimiento? | | | |
| | ¿Los registros se conservan durante el período de vida útil de materiales y productos entrantes? ¿Y Cúando corresponda 1 año adicional? | | | |
| **Etiquetado y envases** | | | | |
| **86.5** | ¿Los contenedores donde se almacenan materiales y productos farmacéuticos no alteran su calidad y ofrecen una protección adecuada contra la contaminación bacteriana? | | | |
| **86.6** | ¿La etiqueta de los contenedores contiene al menos la siguiente información:? | | | |
| **86.7** | Nombre del material | | | |
| **86.8** | Número de lote | | | |
| **86.9** | Fecha de caducidad o la fecha de la nueva prueba | | | |
| **86.10** | Condiciones de almacenamiento especificadas | | | |
| **86.11** | Referencia a la farmacopea, Cúando corresponda | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Recepción de materiales y productos farmacéuticos** | | | | |
| **86.13** | ¿Se realiza una revisión de cada entrega con la orden de compra y la respectiva verificación de la información que contiene la etiqueta del contenedor? | | | |
| | ¿Se inspeccionan cuidadosamente los contenedores con el objetivo de detectar posibles contaminaciones, manipulaciones y daños? | | | |
| **86.14** | ¿Se cuenta con personal capacitado y calificado para realizar muestreo a los contenedores en caso de ser necesario? | | | |
| **86.15** | Los materiales y productos farmacéuticos permanecen en cuarentena hasta su liberación o rechazo autorizado? | | | |
| **86.16** | ¿Se cuenta con medidas necesaria para asegurar que los materiales y productos farmacéuticos rechazados no sean utilizados? | | | |
| **Rotación y control de stock** | | | | |
| **86.17** | ¿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? | | | |
| **86.18** | ¿Los materiales y productos farmacéuticos de los contenedores usados parcialmente se usan antes que los contenedores sin abrir? | | | |
| **86.19** | ¿Los contenedores dañados pasan previamente por el responsable de control de calidad antes de su aprobación o rechazo? | | | |
| **Control de materiales obsoletos** | | | | |
| **86.20** | ¿Se realiza una revisión continua de las existencias para detectar materiales y productos obsoletos? | | | |
| **87** | **PRODUCTOS DEVUELTOS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **87.1** | ¿Las operaciones de retiro y productos devueltos se realizan de acuerdo a los procedimientos aprobados? | | | |
| | ¿Se conservan los registros | | | |
| **87.2** | ¿Los productos devueltos son almacenados en cuarentena y se devuelven como existencias después de su aprobación por el responsable de control de calidad? | | | |
| **87.3** | ¿Los productos farmacéuticos devueltos de los pacientes a la farmacia se destruyen? | | | |
| **88** | **DESPACHO Y TRANSPORTE** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **88.1** | ¿El transporte de los materiales y productos farmacéuticos se realiza sin afectar la integridad de los mismos? | | | |
| | ¿Durante el transporte se mantienen las condiciones de almacenamiento? | | | |
| **88.2** | ¿Se toman las precauciones necesarias para que los productos sometidos a cadena de frío no entren en estado de congelación? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **88.3** | ¿Se utilizan dispositivos para monitorear la temperatura durante el transporte? | | | |
| | ¿Existen registros? | | | |
| **88.4** | ¿El envío y transporte de materiales y productos farmacéuticos se realiza después de recibir una orden de entrega? ¿Se encuentran documentadas? | | | |
| **88.5** | ¿Los procedimientos de envío de materiales y productos farmacéuticos se ejecutan tomando en cuenta su naturaleza? | | | |
| **88.6** | ¿El contenedor brinda una protección adecuada contra las influencias externas y se encuentra etiquetado de forma clara e indeleble? | | | |
| **88.7** | ¿Los registros utilizados para el envío contienen al menos la siguiente información: | | | |
| **88.8** | ¿Fecha de envío? | | | |
| **88.9** | ¿Nombre y dirección del cliente? | | | |
| **88.10** | ¿Descripción del producto como: nombre, forma de dosificación y concentración (si corresponde), número de lote y cuantificación? | | | |
| **88.11** | ¿Condiciones de transporte y almacenamiento? | | | |
| **88.12** | ¿Los registros están disponibles y son de fácil acceso? | | | |
| **89** | **RETIRO DEL PRODUCTO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **89.1** | ¿Existe un procedimiento para realizar el retiro del mercado de los productos farmacéuticos y materiales conocidos o sospechosos de ser defectuosos de forma rápida y efectiva? | | | |
| | | | | |
| | | | | |

**FIRMA DEL DIRECTOR TÉCNICO (EQUIVALENTE)**
**NOMBRE DEL DIRECTOR TÉCNICO (EQUIVALENTE):**
**Nro. DE CÉDULA:**

| Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria | AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA | CÓDIGO: | FE-B.3.2.3-LF-02-03 |
|---|---|---|---|
| | GUÍA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS | F.REVISIÓN: | dic.-2022 |
| | | VERSIÓN | 2.0 |

## SECCIÓN I

| 1 | SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA Y GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **1.1** | ¿Los productos biológicos, como cualquier producto farmacéutico, se fabrican de acuerdo con los requisitos de un sistema de calidad farmacéutica (PQS) basado en un enfoque del ciclo de vida? | | | |
| **1.2** | ¿Los principios de la gestión de riesgos de calidad se usan para desarrollar la estrategia de control en todas las etapas de manufactura y control, incluyendo el abastecimiento y almacenamiento de materiales, flujo de materiales y personal, fabricación y empaquetado, control de calidad, garantía de calidad, actividades de almacenamiento y distribución? | | | |
| **1.3** | ¿Se presta especial atención a los controles de materiales de partida, el control de cambios, el análisis de tendencias y la gestión de las desviaciones para garantizar la consistencia de la producción? | | | |
| **1.4** | ¿Los sistemas de monitoreo se diseñan de manera que proporcionen una detección temprana de cualquier factor no deseado o imprevisto que pueda afectar la calidad, la seguridad y la eficacia del producto? | | | |
| **1.5** | ¿La efectividad de la estrategia de control en el monitoreo, la reducción y la gestión de tales riesgos se revisa periódicamente y los sistemas son actualizados según sea necesario teniendo en cuenta el progreso científico y técnico? | | | |
| **2** | **PERSONAL** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **2.1** | ¿El personal responsable de la producción y el control tiene una formación adecuada en disciplina científicas relevantes, tales como microbiología, biología, , biometría, química, medicina, farmacia, farmacología, virología, inmunología, biotecnología y medicina veterinaria; junto con suficiente experiencia práctica para que puedan desempeñarse sus funciones? | | | |
| **2.2** | ¿El personal relacionado con la producción, mantenimiento, análisis y cuidado de animales (e inspecciones) es vacunado con vacunas específicas adecuadas y son sometidos a controles médicos regulares? | | | |
| | ¿Se conserva registros del personal que es impedido de trabajar en el área de producción por cambios en su estado de salud, que pudiera afectar de forma negativa la calidad del producto? | | | |
| | ¿Se realizan exámenes médicos periódicos para evaluar la condición de salud del personal, cuyo alcance y frecuencia se establece según el nivel de riesgo para el producto y para el personal? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **2.3** | ¿Las capacitaciones en procedimientos de limpieza y desinfección, higiene y microbiología enfatizan el riesgo de contaminación microbiana y adventicia, la naturaleza de los microorganismos objetivos y los medios de crecimiento utilizados habitualmente? | | | |
| **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 | | | |
| | En el caso de materiales de partida y productos intermedios utilizados en la formulación del producto terminado ¿cada contenedor es muestreado para pruebas de identidad de acuerdo con los principios generales de las BPM para productos farmacéuticos o se han validado pruebas reducidas? | | | |
| | ¿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 humanos al sitio de fabricación se controla como parte de un acuerdo escrito de calidad entre las partes responsables, si son entidades comerciales diferentes? | | | |
| | ¿Los sitios de fabricación tienen evidencia documentada de cumplimiento de las condiciones de almacenamiento y transporte especificadas, incluidos los requisitos de la cadena de frío, si es necesario? | | | |
| | ¿La trazabilidad requerida, comenzando desde los establecimientos de tejidos hasta el(los) destinatario(s), e incluyendo la rastreabilidad de los materiales en contacto con las células o tejidos, es asegurada, mantenida y documentada? | | | |
| **4** | **LOTES DE SEMILLAS Y BANCOS CELULARES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **4.1** | ¿Se siguen las recomendaciones establecidas en las buenas prácticas de manufactura de la OMS para ingredientes farmacéuticos activos, específicamente la sección 18 del Anexo 2 del Informe 44 de la OMS sobre orientación específica para ingredientes farmacéuticos activos fabricados por cultivo celular/fermentación? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **4.2** | ¿Cuando se utilizan células humanas o animales como células alimentadoras en el proceso de manufactura, existen controles apropiados sobre su origen, prueba, transporte y almacenamiento? | | | |
| **4.3** | ¿La producción de productos biológicos obtenidos por cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones y animales se base en un sistema de lotes de semillas maestros y de trabajo y/o bancos celulares? que es el comienzo del proceso de fabricación de ciertos productos biológicos (por ejemplo, vacunas) | | | |
| **4.4** | ¿El número de generaciones (expresadas como pasajes o duplicaciones) entre el lote de semillas o el banco celular y el producto final, definido como máximo, es consistente con el expediente de registro sanitario 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/lotes 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 *Bacillus anthracis, Clostridium tetani y Clostridium botulinum* , se utilizan instalaciones estrictamente especificadas o delimitadas para cada producto individual? | | | |
| | ¿Se busca información actualizada sobre estos y otros agentes de alto riesgo o "especiales" a partir de los principales recursos de información? | | | |
| | ¿Cuando la fabricación bajo la modalidad de campaña de organismos formadores de esporas se produce en una instalación o serie de instalaciones, solo se procesa un producto al mismo tiempo? | | | |
| **6.4** | ¿La producción del producto relacionado con BCG se realiza en un área específica y mediante equipos y servicios especializados (como sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado) para minimizar el riesgo de contaminación cruzada? | | | |
| **6.5** | ¿Los requisitos específicos de contención se aplican a la vacuna antipoliomielítica de conformidad con el plan de acción mundial de la OMS para minimizar el riesgo asociado a la instalación de poliovirus y las Directrices de la OMS para la producción segura y control de calidad de vacuna antipoliomielítica inactivada fabricada a partir de poliovirus salvajes? | | | |
| | ¿Las medidas y los procedimientos necesarios para la contención (es decir, para proteger el medio ambiente y garantizar la seguridad del operador) entran en conflicto con los que garantizan la calidad del producto? | | | |
| **6.6** | ¿Los sistemas de tratamiento del aire se diseñan, construyen y mantienen para minimizar el riesgo de contaminación cruzada entre las diferentes áreas de fabricación según sea necesario? | | | |
| | ¿La necesidad de unidades específicas de tratamiento de aire o sistemas de paso único se basan en los principios de QRM, teniendo en cuenta la clasificación de riesgo biológico y los requisitos de contención del organismo pertinente, y los riesgos de los procesos y equipos? | | | |
| | ¿En el caso de los organismos del Grupo 3 de Riesgos de Bioseguridad, el aire se recircula a alguna otra área en la instalación? | | | |
| | ¿El aire sale a través de filtros de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA) que se revisan periódicamente para determinar el rendimiento? | | | |
| | ¿Cuando se manipulan organismos del Grupo de Riesgo de Bioseguridad 4, se utiliza un sistema de ventilación específico sin recirculación y un filtrado HEPA del aire de salida? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **6.7** | ¿El equipo de contención primario está diseñado e inicialmente calificado para la integridad con el fin de garantizar que se evite el escape de agentes biológicos y/o material en el área de trabajo inmediata y en el entorno exterior? | | | |
| | ¿Se realizan pruebas periódicas para garantizar que el equipo esté en condiciones adecuadas para su funcionamiento? | | | |
| **6.8** | ¿Las actividades asociadas con la manipulación de agentes biológicos vivos (como la centrifugación y la mezcla de productos que pueden conducir a la formación de aerosoles) están contenidas de tal forma que se evite la contaminación de otros productos o la salida de agentes vivos al trabajo y/o ambiente exterior? | | | |
| | ¿La viabilidad de tales organismos y su clasificación de riesgo biológico se toman en consideración como parte de la gestión de dichos riesgos? | | | |
| | ¿Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratan de manera rápida y segura? | | | |
| | ¿Están disponibles medidas validadas de descontaminación para cada organismo o grupo de organismos relacionados? | | | |
| | ¿Cuando se trata de cepas diferentes de una sola especie de bacteria o virus muy similares, el proceso de descontaminación es validado con una cepa representativa, a menos que las cepas varíen significativamente en su resistencia al(a los) agente(s) descontaminante(s) utilizado(s)? | | | |
| **6.9** | ¿Las áreas donde se manejan los grupos de riesgo de bioseguridad del Grupo 3 o 4 siempre tienen una presión de aire negativa en relación con el medio ambiente? | | | |
| | ¿Las puertas con bloqueo de aire están interbloqueadas para evitar que se abran simultáneamente? | | | |
| | ¿Las alarmas de presión diferencial están presentes donde se requiera, y son validadas y monitoreadas? | | | |
| **6.10** | ¿Los filtros de ventilación son hidrofóbicos y están sujetos a pruebas de integridad a intervalos determinados por un enfoque de QRM? | | | |
| **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 pO2, el CO2 y la tasa de alimentación o fuente de carbono con respecto al crecimiento de las células? | | | |
| **8.6** | ¿En los casos en que se realiza un proceso de inactivación o eliminación viral, se toman medidas (por ejemplo, en relación con el diseño de la instalación, flujo unidireccional y equipo) para evitar el riesgo de recontaminación de los productos tratados por productos no tratados? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ¿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? | | | |
| **8.7** | ¿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 considerar 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 retrospección en relación con el proceso de toma de decisiones utilizado para evaluar la continua idoneidad de la sustancia activa biológica o producto terminado en el que se han utilizado o incorporado materias primas de origen animal? | | | |
| | ¿El período de retiro de los agentes terapéuticos utilizados para tratar animales de origen/donantes es documentado y se toma en cuenta al considerar la eliminación de esos animales del programa por períodos definidos? | | | |
| | ¿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** | **QUEJAS Y RECLAMOS** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **15.1** | ¿Está documentado e implementado un procedimiento para la revisión de las quejas y otra información relativa a los productos potencialmente defectuosos y son tomadas las acciones correctivas? | | | |
| **15.2** | ¿Está designada una persona responsable de manejar las quejas, y es quien decide las medidas a tomar, junto con personal de apoyo suficiente para que le asista? | | | |
| **15.3** | ¿Si esta persona es diferente de la persona autorizada, esta última está al tanto de cualquier denuncia, investigación o retiro de producto del mercado? | | | |
| **15.4** | ¿Existen procedimientos escritos que describen las medidas a ser tomadas, incluida la necesidad de considerar el retiro de producto del mercado, en el caso de una denuncia relativa a un posible defecto del producto? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **15.5** | ¿La investigación de la queja puede contemplar si esta es debida o causada por falsificación? | | | |
| **15.6** | ¿Cualquier queja relativa a un defecto del producto es registrada con todos los detalles originales y completamente investigada y la persona responsable del control de calidad es normalmente involucrada en la revisión de este tipo de investigaciones? | | | |
| **15.7** | ¿Si se descubre un producto defectuoso o se sospecha de un lote, la revisión e investigación es extendida a otros lotes que pudieran contener producto reprocesado del lote defectuoso? | | | |
| **15.8** | ¿En caso de ser necesario, las medidas de seguimiento incluyen el retiro del producto del mercado? | | | |
| **15.9** | ¿Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como consecuencia de una queja son registradas y referenciadas a los registros de manufactura de los lotes correspondientes? | | | |
| **15.10** | ¿Los registros de las quejas son revisados periódicamente para detectar cualquier indicación de problemas específicos o recurrentes, que requieran atención y que pudieran justificar la retirada de los productos del mercado? | | | |
| **15.11** | ¿Las autoridades competentes son informadas de las acciones consideradas frente a una posible falla de manufactura, deterioro del producto, la falsificación o cualquier problema crítico de calidad con un producto? | | | |
| **16** | **PRODUCTOS RETIRADOS DEL MERCADO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **16.1** | ¿Existe un sistema para retirar del mercado los productos que se sabe o se sospecha que son defectuosos, con prontitud y eficacia? | | | |
| **16.2** | ¿La persona autorizada es responsable por la ejecución y coordinación del retiro del producto? | | | |
| | ¿Se cuenta con personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro de producto con el apropiado grado de urgencia? | | | |
| **16.3** | ¿Existen procedimientos escritos y evidencias de cualquier actividad de retiro de producto, y la revisión y actualización periódica de dichos documentos y evidencias? | | | |
| | ¿Las operaciones de retiro son iniciadas de inmediato hasta el nivel requerido en la cadena de distribución? | | | |
| **16.4** | ¿Los procedimientos escritos de retiro incluyen instrucciones para almacenar productos retirados del mercado en un área separada y segura mientras se decide su destino? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **16.5** | ¿Todas las autoridades competentes de todos los países a los que un determinado producto se ha distribuido, son informadas de inmediato de cualquier intención de retirar el producto, ya que es, o se sospecha que es defectuoso? | | | |
| **16.6** | ¿Los registros de distribución están fácilmente disponibles para la persona autorizada y contienen información suficiente sobre los mayoristas y los clientes a quienes fue suministrado el producto directamente (incluyendo los productos exportados, quienes han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas) para permitir una recuperación efectiva? | | | |
| **16.7** | ¿El progreso del proceso de retiro de producto del mercado es monitoreado y registrado? | | | |
| | ¿Los registros incluyen la disposición del producto, y se emite un informe final que incluye la conciliación entre las cantidades de los productos entregadas y recuperadas? | | | |
| **16.8** | ¿La eficacia de las medidas a tomar para el retiro es probada y evaluada periódicamente? | | | |
| **17** | **MATERIALES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NC** |
| **17.1** | ¿Se garantiza que ningún material usado en operaciones tales como limpieza, lubricación de equipos, control de plagas, entra en contacto directo con el producto? | | | |
| **17.2** | ¿Existe un procedimiento que garantice que los materiales y productos terminados son puestos en cuarentena inmediatamente después de la recepción o procesamiento hasta que sean liberados para su uso o distribución? | | | |
| **17.3** | ¿Los materiales y productos son almacenados en las condiciones apropiadas establecidas por el fabricante? | | | |
| **17.4** | ¿Los materiales y productos son almacenados en un orden tal que se realiza la segregación de los lotes y la rotación de las existencias? | | | |
| **17.5** | ¿Se cumple la regla adoptada para la rotación de inventarios? | | | |
| **17.6** | ¿El agua utilizada en la fabricación de medicamentos es la adecuada para el uso previsto? | | | |
| **17.7** | ¿Se involucra al personal pertinente (que tiene un profundo conocimiento en el producto y en los proveedores) en la compra de materiales de partida? | | | |
| **17.8** | ¿Los materiales de partida se adquieren sólo de fabricantes aprobados por el área de Calidad? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **17.9** | ¿Los aspectos críticos de la producción y el control de los materiales de partida, incluidos los requisitos de manipulación, etiquetado y envasado, quejas, los procedimientos de rechazo, son acordados entre el fabricante y el proveedor en el contrato? | | | |
| **17.10** | ¿Los contenedores son revisados para comprobar que el envase y el sello no han sido alterados? | | | |
| **17.11** | ¿Existe un procedimiento de recepción de los materiales para verificar que el envío corresponde al pedido? | | | |
| **17.12** | ¿Los recipientes son limpiados y etiquetados, con la información prescrita, cuando es necesario? | | | |
| **17.13** | ¿Se mantiene la información adicional en los contenedores, cuando se adicionan etiquetas? | | | |
| **17.14** | ¿Se registra y se notifica al departamento de control de calidad algún daño en los contenedores o cualquier otra situación que pude afectar la calidad de los materiales? | | | |
| **17.15** | Cuando la entrega de material se compone de diferentes lotes ¿Se considera cada lote como independiente para el muestreo, las pruebas y liberación? | | | |
| **17.16** | ¿Se encuentran debidamente etiquetados los materiales de partida en el área de almacenamiento? | | | |
| **17.17** | ¿Las etiquetas tienen como mínimo la siguiente información: | | | |
| | a. ¿El nombre con que se designa el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia? | | | |
| | b. ¿El número del lote asignado por el proveedor y, a la recepción, el número de control o de lote dado por el fabricante? | | | |
| | c. ¿El estado de calidad de los contenidos (cuarentena, en prueba, liberado, rechazado, devuelto, o retirado)? | | | |
| | d. ¿Cuando corresponda, la fecha de caducidad y/o la fecha después de la cual se hace necesaria un re-análisis? | | | |
| **17.18** | ¿Se realiza prueba de identidad a cada recipiente de material de partida (ingredientes activos y excipientes)? | | | |
| **17.19** | ¿Los recipientes de material a granel que ha sido muestreado, se encuentra identificado? | | | |
| **17.20** | ¿Se garantiza el uso exclusivo del material de partida autorizado por el departamento de control de calidad y que se encuentra dentro del tiempo de vida útil? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **17.21** | ¿Existe procedimiento para asegurar que los materiales de partida son dispensados (pesados, medidos, colocados en envases limpios y etiquetados) solamente por las personas designadas? | | | |
| **17.22** | ¿El proceso de dispensación de principios activos involucra el ajuste de cantidades a fraccionar acorde a la potencia reportada por Control de Calidad? | | | |
| **17.23** | ¿Se controla y registra independiente el peso y/o volumen de cada material dispensado? | | | |
| **17.24** | ¿Se mantienen juntos y visiblemente etiquetados los materiales dispensados para cada lote del producto terminado? | | | |
| **MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE** | | | | |
| **17.25** | ¿Se compra, maneja y controlan los materiales de envase primario y etiquetas como material de partida? ¿Se realizan pruebas físicas y microbiológicas al material de envase? | | | |
| **17.26** | ¿Los materiales de envasado impresos son almacenados en condiciones de seguridad? | | | |
| **17.27** | ¿Las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos se almacenan y transportan en contenedores cerrados independientes? | | | |
| **17.28** | ¿Se identifica cada entrega o partida de material de embalaje impreso o primario? | | | |
| **17.29** | ¿El material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto es destruido? | | | |
| **17.30** | ¿Se registra el destino que se le asigna? | | | |
| **17.31** | ¿Todos los productos y materiales de empaque a ser usados son revisados en su dispensación para identidad, cantidad y conformidad con las instrucciones de empaque? | | | |
| **PRODUCTOS INTERMEDIOS A GRANEL** | | | | |
| **17.32** | ¿Los productos intermedios y productos a granel se mantienen en las condiciones apropiadas? | | | |
| **17.33** | ¿Están definidas las condiciones para el mantenimiento de los productos intermedios y productos a granel? | | | |
| **17.34** | ¿Los productos intermedios y a granel son manejados como materiales de partida? | | | |
| **PRODUCTOS TERMINADOS** | | | | |
| **17.35** | ¿Los productos terminados permanecen en cuarentena hasta la liberación definitiva? | | | |
| **17.36** | ¿Una vez liberados los productos terminados son almacenados como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante? | | | |
| **17.37** | ¿Existe un procedimiento para la evaluación y autorización de comercialización (liberación de producto) de los productos terminados? | | | |
| **MATERIALES RECHAZADOS, RECUPERADOS, REPROCESADOS Y REELABORADOS** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **17.38** | ¿Están identificados y almacenados en áreas separadas y restringidas los materiales y productos rechazados? | | | |
| **17.39** | ¿Son devueltos a los proveedores, o reprocesados, o eliminados? | | | |
| **17.40** | ¿Las decisiones sobre los materiales y productos rechazados son aprobadas por el personal autorizado y debidamente registradas? | | | |
| **17.41** | ¿Existe un procedimiento para el manejo de materiales reprocesados, recuperados y retrabajados? | | | |
| **17.42** | ¿El reproceso es permitido sólo si la calidad del producto final no se ve afectada y se cumplen todas las especificaciones? | | | |
| **17.43** | ¿Se mantiene registro de la reelaboración o recuperación? | | | |
| **17.44** | ¿Se registra el reprocesado y se asigna un nuevo número al lote reprocesado? | | | |
| **17.45** | ¿Existe un procedimiento para introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas en otro lote del mismo producto en una etapa determinada? | | | |
| **17.46** | ¿Existe un procedimiento que evalúe los riesgos involucrados para llevar a cabo la recuperación de un producto? | | | |
| **17.47** | ¿Esta recuperación se registra? | | | |
| **17.48** | ¿Se llevan a cabo pruebas adicionales por parte de control de calidad para un producto que ha sido reprocesado, reelaborado o en el cual se ha incorporado un producto recuperado? | | | |
| **PRODUCTOS RETIRADOS** | | | | |
| **17.49** | ¿Los productos retirados son identificados y almacenados por separado en un área segura? | | | |
| **PRODUCTOS DEVUELTOS** | | | | |
| **17.50** | ¿Existe procedimiento para el manejo de los productos devueltos donde se especifica las responsabilidades de control de calidad? | | | |
| **17.51** | ¿Los productos devueltos se destruyen a menos que exista certeza de que su calidad es satisfactoria? | | | |
| **17.52** | ¿Se tienen en cuenta la naturaleza del productos, sus condiciones de almacenamiento y su histórico en la evaluación de calidad? | | | |
| **REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVOS** | | | | |
| **17.53** | ¿Se registra la recepción y preparación de reactivos y medios de cultivo? | | | |
| **17.54** | ¿Existen procedimientos escritos para la preparación de los reactivos? | | | |
| **17.55** | ¿Éstos se encuentran debidamente etiquetados? | | | |
| **17.56** | La etiqueta indica: ¿La concentración, el factor de estandarización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la re estandarización, y las condiciones de almacenamiento? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **17.57** | ¿La etiqueta está firmada y fechada por la persona que prepara el reactivo? | | | |
| **17.58** | ¿Existe procedimiento escrito para verificar si los medios de cultivo son apropiados cada vez que se preparan y utilizan? ¿Se aplican controles positivos y negativos? ¿Existen registros? | | | |
| **ESTANDARES DE REFERENCIAS** | | | | |
| **17.59** | ¿Se tiene establecido el uso de estándares oficiales de referencia, cuando existen? | | | |
| **17.60** | ¿Los patrones de referencia oficiales se utilizan sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente? | | | |
| **17.61** | ¿Los patrones de referencia preparados por el productor son probados, liberados y almacenados en la misma forma que los patrones oficiales? | | | |
| **17.62** | ¿Se mantienen bajo la responsabilidad de una persona designada en un área segura? | | | |
| **17.63** | ¿Se tienen establecidos patrones secundarios o de trabajo? | | | |
| **17.64** | ¿Se asegura su normalización mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares? | | | |
| **17.65** | ¿Están etiquetados los patrones de referencia con al menos la siguiente información: | | | |
| | a. ¿Nombre de la materia? | | | |
| | b. ¿Número de lote y número de control? | | | |
| | c. ¿Fecha de preparación? | | | |
| | d. ¿Vida útil? | | | |
| | e. Potencia? | | | |
| | f. ¿Las condiciones de almacenamiento? | | | |
| **17.66** | ¿Están los estándares de referencia preparados en el laboratorio, estandarizados contra estándares de referencia oficial cuando éstos estén disponibles? | | | |
| **17.67** | ¿La estandarización se realiza inicialmente y a intervalos regulares posteriormente? | | | |
| **17.68** | ¿Se garantiza la calidad de los patrones de referencia durante su almacenamiento y empleo? | | | |
| **MATERIALES DE DESECHO** | | | | |
| **17.69** | ¿Se tienen establecidas las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados? | | | |
| **17.70** | ¿Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables son almacenados en contenedores, separados, y cerrados de conformidad a la legislación nacional? | | | |
| **17.71** | ¿No se permite la acumulación de materiales desechados? | | | |
| **17.72** | ¿Son recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y son eliminados en forma segura y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes? | | | |
| **MISCELANEOS** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **17.73** | ¿Se garantiza que rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación y materiales sanitizantes no contaminan equipos, materiales de partida, materiales de envasado, materiales en proceso o productos terminados? | | | |
| **18** | **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** | | | | |
| **23** | **PRINCIPIOS GENERALES DE LOS SISTEMAS DE AGUA FARMACÉUTICAS** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **23.1** | ¿Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua farmacéutica se diseñan, instalan, se comisionan (ponerse en marcha), califican y se mantienen para garantizar la producción confiable de agua de una calidad adecuada? | | | |
| | ¿Se valida el proceso de producción de agua para garantizar que el agua generada, almacenada y distribuida no exceda la capacidad diseñada y cumpla con sus especificaciones? | | | |
| **23.2** | ¿La capacidad del sistema se diseña para satisfacer la demanda promedio y el flujo máximo de la operación actual? | | | |
| | ¿Si es necesario, dependiendo de las demandas futuras planificadas, el sistema está diseñado para permitir aumentos en la capacidad o para permitir modificaciones? | | | |
| | ¿Todos los sistemas, independientemente de su tamaño y capacidad, tienen recirculación y rotaciones adecuadas para garantizar que el sistema está bien controlado químicamente y microbiológicamente? | | | |
| **23.3** | ¿El uso de los sistemas después de la validación inicial (calificación de instalación (sus siglas en inglés IQ), calificación operacional (sus siglas en inglés OQ) y calificación del desempeño (sus siglas en inglés PQ)) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación planificado y no planificado es aprobado por el departamento de garantía de calidad (sus siglas en inglés QA) utilizando documentación de control? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **23.4** | ¿Las fuentes de agua y el agua tratada son monitorearse regularmente para detectar contaminación química, microbiológica y, según corresponda, de endotoxina? | | | |
| | ¿El rendimiento de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución de agua son monitoreados? | | | |
| | ¿Se mantienen los registros de los resultados de monitoreo, análisis de tendencias y cualquier acción tomada? | | | |
| **23.5** | ¿Cuando la sanitización química de los sistemas de agua es parte del programa de control de biocontaminación, se sigue un procedimiento validado para garantizar que el proceso de sanitización ha sido efectivo y que el agente sanitizante se ha eliminado efectivamente? | | | |
| **24** | **ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL AGUA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **24.1** | **Generalidades** | | | |
| **24.1.1** | **Agua potable** | | | |
| **24.1.1.1** | ¿El agua potable se suministra bajo presión positiva continua en un sistema de plomería libre de defectos que puedan conducir a la contaminación de cualquier producto? | | | |
| **24.1.1.2** | ¿El agua potable es modificada, excepto por el tratamiento limitado que se le da al agua que proviene de un fuente o reservorio natural (desalinización, ablandamiento, eliminación de iones específicos, reducción de partículas y tratamiento antimicrobiano)? | | | |
| **24.1.1.3** | ¿El agua potable utilizada se deriva de un suministro público de agua, es suministrada desde una fuente externa (por ejemplo un municipio) o la calidad apropiada de agua se logra en el establecimiento a través de un procesamiento apropiado? | | | |
| **24.1.1.4** | ¿Se realizan pruebas desde la fuente de agua que garanticen que el agua potable tiene la calidad para ser consumida? | | | |
| **24.1.1.5** | ¿El laboratorio fabricante se asegura que la fuente de agua que suministra el sistema de tratamiento de agua purificada (sus siglas en inglés PW) cumpla con los requisitos de agua potable adecuados? | | | |
| | ¿Cuando el laboratorio fabricante utiliza el sistema de tratamiento de agua primero para lograr la calidad del agua potable y, posteriormente, agua purificada, se identifica y verifica el punto en el que se logra la calidad del agua potable? | | | |
| **24.1.1.6** | ¿El agua potable utilizada cumple con la normativa legal vigente? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **24.1.1.7** | ¿Si el agua potable se usa directamente en ciertas etapas de la producción o es el agua de alimentación para la producción de mejores calidades de agua para uso farmacéutico (sus siglas en inglés WPU), el laboratorio fabricante realiza periódicamente pruebas para confirmar que la calidad cumple con los estándares requeridos para agua potable? | | | |
| **24.1.2** | **Agua purificada a granel (sus siglas en inglés BPW)** | | | |
| **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? | | | |
| | ¿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? | | | |
| **25.4** | ¿BWFI es utilizada para el enjuague final después de la limpieza del equipo y los componentes que entran en contacto con productos inyectables, así como para el enjuague final en un proceso de lavado en el que no se aplica ningún proceso posterior de depirinización térmica o química? | | | |
| **25.5** | ¿Cuando el vapor entra en contacto con un producto inyectable en su contenedor final o con un equipo para preparar productos inyectables, cumple con las especificaciones para BWFI cuando se condensa? | | | |
| **26** | **SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **26.1** | **Consideraciones generales** | | | |
| **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 | | | |
| | l. La provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de prueba y muestreo para permitir el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad relevantes del sistema completo | | | |
| **26.1.3** | ¿Para el diseño, la configuración y la disposición de los equipos de purificación de agua, almacenamiento y distribución se toman en cuenta las siguientes consideraciones físicas?: | | | |
| | a. Capacidad de recolectar muestras | | | |
| | b. El espacio disponible para la instalación | | | |
| | c. Cargas estructurales en edificios | | | |
| | d. La provisión de un acceso adecuado para el mantenimiento | | | |
| | e. La capacidad de manejar de forma segura los productos químicos de regeneración y sanitización | | | |
| **26.2** | **Producción de agua potable** | | | |
| **26.2.1** | ¿La calidad del agua potable es monitoreada rutinariamente para tener en cuenta los cambios ambientales, estacionales o de suministro? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **26.2.2** | ¿Se consideran pruebas adicionales si hay algún cambio en la fuente de agua cruda, las técnicas de tratamiento o la configuración del sistema? | | | |
| **26.2.3** | ¿Si la calidad del agua potable cambia significativamente, pero aún está dentro de las especificaciones, el uso directo de esta agua como WPU, o como agua de alimentación para etapas de tratamiento posteriores, es revisada y se documenta el resultado de la revisión? | | | |
| **26.2.4** | ¿Cuando el agua potable se derive de un sistema "interno" para el tratamiento del agua cruda, se documentan los pasos de tratamiento del agua utilizados y la configuración del sistema? | | | |
| | ¿Los cambios en el sistema o en su funcionamiento no se realizan hasta que se haya completado una revisión y el departamento de control de calidad haya aprobado el cambio de acuerdo con los procedimientos de control de cambios? | | | |
| **26.2.5** | ¿Cuando el usuario almacena y distribuye agua potable, los sistemas de almacenamiento no permiten la degradación de la calidad del agua antes de su uso? | | | |
| | ¿Después de cualquier almacenamiento de este tipo, las pruebas se llevan a cabo rutinariamente de acuerdo con un método definido? | | | |
| | ¿Donde se almacena el agua, el diseño y la operación del sistema garantizan una rotación o recirculación del agua almacenada suficiente para evitar el estancamiento? | | | |
| **26.2.6** | ¿La evaluación del proveedor y las actividades de certificación autorizadas, incluida la confirmación de la aceptabilidad del vehículo de entrega, se auditan de manera similar que para cualquier otro material de partida? | | | |
| **26.2.7** | ¿El equipo y los sistemas utilizados para producir agua potable permiten el drenaje y la sanitización? | | | |
| | ¿Los tanques de almacenamiento están cerrados con conductos de ventilación adecuadamente protegidos, y permitir la inspección visual, el drenaje y la sanitización? | | | |
| | ¿Las tuberías de distribución pueden drenarse, purgarse y sanitizarse? | | | |
| **26.2.8** | ¿Se toma especial cuidado para controlar la contaminación microbiológica de los filtros de arena, lechos de carbón y ablandadores de agua? | | | |
| | ¿Se aplican las técnicas de limpieza de fondo, la sanitización química y/o térmica y la regeneración frecuente para controlar la contaminación? | | | |
| **26.3** | **Producción de agua purificada (sus siglas en ingles PW)** | | | |
| **26.3.1** | ¿Para la preparación de agua purificada se utiliza procesos de intercambio iónico, ósmosis inversa (sus siglas en inglés RO), ultrafiltración y/o electrodeionización y destilación? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **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? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ¿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 | | | |
| **26.4.2** | 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?: | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | a. Compatibilidad. La compatibilidad e idoneidad de los materiales abarca todo el rango de su temperatura de trabajo y posibles sustancias químicas que entrarán en contacto con el sistema en reposo, en funcionamiento y durante la sanitización. | | | |
| | b. Prevención de lixiviación. Todos los materiales que entran en contacto con la WPU no pasan por lixiviación en el rango de temperaturas de trabajo y sanitización del sistema. | | | |
| | c. Resistencia a la corrosión. PW, BHPW y BWFI son altamente corrosivos | | | |
| | ¿Para evitar la falla del sistema y la contaminación del agua, los materiales seleccionados son apropiados, el método de unión es controlado cuidadosamente y todos los accesorios y componentes son compatibles con las tuberías utilizadas? | | | |
| | ¿Cuando se usa acero inoxidable para los sistemas WPU, el acero inoxidable es al menos de grado 316? | | | |
| | ¿El sistema es pasivado después de la instalación inicial o después de una modificación significativa? | | | |
| | ¿Cuando se lleva a cabo la pasivación acelerada, el sistema se limpia minuciosamente primero y el proceso de pasivación se realiza de acuerdo con un procedimiento documentado claramente definido? | | | |
| | ¿Son considerados los siguientes puntos?: | | | |
| **27.2.1** | a. Acabado interno liso. Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible a la contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de biofilms cuando se emplea el almacenamiento en frío y la distribución. ¿El acabado del material interno tiene una rugosidad superficial aritmética promedio de no más de 0,8 micras (Ra)? | | | |
| | b. Ensamblaje/juntas/uniones. ¿Los materiales seleccionados del sistema se unen fácilmente mediante soldadura de forma controlada? ¿El control del proceso incluye, como mínimo, la calificación del operador, documentación de la configuración del soldador, piezas de prueba de la sesión de trabajo (cupones), registros de todas las soldaduras e inspección visual de una proporción definida de soldaduras, por ejemplo: 100% soldaduras manuales, 10% soldaduras automáticas? | | | |
| | c. Diseño de bridas, uniones y válvulas. ¿Cuando se utilicen bridas, uniones o válvulas, las mismas son de diseño higiénico o sanitario? ¿Se realizan controles apropiados para garantizar que se usan los sellos y diafragmas correctos y que están ajustados y ajustados correctamente? ¿Las conexiones roscadas son evitadas? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | d. Documentación. ¿Todos los componentes del sistema están completamente documentados y respaldados por copias originales o certificadas de los certificados de materiales? | | | |
| | e. Materiales. ¿La elección del material tiene en cuenta el método de sanitización previsto? | | | |
| | ¿Alguno de los materiales que entran en contacto con WPU contiene sustancias químicas que serán extraídas por el agua? | | | |
| | ¿Los plásticos no son tóxicos y son compatibles con todos los productos químicos utilizados? | | | |
| | ¿Son fabricados con materiales que al menos cumplen con los estándares mínimos de calidad alimentaria? | | | |
| | ¿Sus características químicas y biológicas cumplen con las especificaciones o recomendaciones de la farmacopea? | | | |
| | ¿Se toman precauciones para definir los límites operacionales para las áreas donde se reduce la circulación del agua y no se puede lograr un flujo turbulento? | | | |
| | ¿Está definido el caudal mínimo y los volúmenes de cambio? | | | |
| **27.3** | **Sistema de sanitización y control de biocarga** | | | |
| **27.3.1** | ¿Los equipos de tratamiento de agua, almacenamiento y distribución utilizados para BPW, BHPW y BWFI están provistos de características para controlar la proliferación de organismos microbiológicos durante el uso normal, así como técnicas para sanitizar el sistema después de la intervención para mantenimiento o modificación? | | | |
| | ¿Las técnicas empleadas son considerarse durante el diseño del sistema y se toman en cuenta la interdependencia entre los materiales y las técnicas de sanitización? | | | |
| **27.3.2** | ¿Cuando se requieren temperaturas más bajas (<65 °C) debido a los procesos de tratamiento del agua empleados o los requisitos de temperatura para el agua en uso, se toman precauciones especiales para prevenir la entrada y proliferación de contaminantes microbiológicos? | | | |
| **27.4** | **Requisitos del recipiente o tanque de almacenamiento** | | | |
| **27.4.1** | **Generalidades** | | | |
| **27.4.1.1** | ¿El diseño y el tamaño del recipiente toma en cuenta la capacidad y las consideraciones para el control de la contaminación, conforme se detalla en las secciones continuas? | | | |
| **27.4.2** | **Capacidad** | | | |
| | ¿La capacidad del recipiente de almacenamiento es determinado sobre la base de los siguientes requisitos?: | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | a. Es necesario proporcionar una capacidad intermedia de almacenamiento entre la tasa de generación estacionaria del equipo de tratamiento de agua y la demanda simultánea potencialmente variable de los puntos de uso | | | |
| **27.4.2.1** | 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** | | | |
| | ¿Es tomado en cuenta para el control eficiente de la contaminación, lo que se detalla a continuación?: | | | |
| | a. El uso de dispositivos de pulverización o distribuidores es considerado en los sistemas de almacenamiento para humedecer las superficies durante el funcionamiento normal, la sanitización química y/o térmico | | | |
| | b. Las boquillas dentro de los recipientes de almacenamiento son configurados para evitar zonas muertas donde pueda albergarse contaminación microbiológica | | | |
| **27.4.3.1** | c. Los filtros de ventilación se instalan en los recipientes de almacenamiento para permitir la fluctuación del nivel interno de líquido. Los filtros retienen a las bacterias, son hidrofóbicos e idealmente están configurados para permitir la prueba de integridad in situ. El uso de filtros de ventilación climatizados son considerados para el almacenamiento a altas temperaturas o sistemas que utilizan sanitización térmica periódica para evitar la condensación dentro de la matriz del filtro. | | | |
| | d. Cuando se proporcionen válvulas liberadoras de presión y discos de ruptura en los recipientes de almacenamiento para protegerlos de una presurización insuficiente o excesiva, estos dispositivos son de diseño sanitario. Los discos de ruptura están provistos de indicadores de ruptura externos para garantizar que se detecte la pérdida de la integridad del sistema | | | |
| **27.5** | **Requisitos de la tubería para distribución de agua** | | | |
| **27.5.1** | **Generalidades** | | | |
| **27.5.1.1** | ¿La distribución de BPW, BHPW y BWFI se logra utilizando un circuito de tubería de circulación continua? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **27.5.1.2** | ¿Se controla la proliferación de contaminantes dentro del tanque de almacenamiento y el circuito de distribución? | | | |
| **27.5.1.3** | ¿Se proporciona una buena justificación para usar un sistema de una sola vía sin recirculación? | | | |
| **27.5.1.4** | ¿La filtración no usa en el circuito de distribución o en la salida de los puntos de uso para controlar la biocontaminación? | | | |
| **27.5.2** | **Control de temperatura e intercambiadores de calor** | | | |
| **27.5.2.1** | ¿Cuando se emplean intercambiadores de calor para calentar o enfriar la WPU dentro de un sistema, se toman precauciones para evitar que el calentamiento o enfriamiento contamine el agua? | | | |
| | ¿Se consideran los tipos más seguros de intercambiadores de calor, como los doble placa, tubería doble placa o carcasa y tubo? | | | |
| **27.5.2.2** | ¿Cuando se usen intercambiadores de calor, se disponen en circuitos o subcircuitos del sistema que circulan continuamente para evitar el agua estática inaceptable en los sistemas? | | | |
| **27.5.2.3** | ¿Cuando la temperatura se reduce con fines de procesamiento, la reducción ocurre durante el tiempo mínimo necesario? | | | |
| | ¿Los ciclos de enfriamiento y su duración son probados satisfactoriamente durante la calificación del sistema? | | | |
| **27.5.3** | **Bombas de circulación** | | | |
| **27.5.3.1** | ¿Las bombas de circulación tienen un diseño sanitario con sellos apropiados que eviten la contaminación del sistema? | | | |
| | ¿Cuando se proporcionen bombas de reserva, se configuran o administran para evitar zonas muertas atrapadas dentro del sistema? | | | |
| | ¿Se toma en cuenta la prevención de la contaminación en los sistemas donde se utilizan sistemas de bomba paralelos? | | | |
| **27.5.4** | **Técnicas de control de biocontaminación** | | | |
| **27.5.4.1** | ¿Los sistemas de purificación de agua se sanitizan utilizando procedimientos de sanitización química o térmica según corresponda (producción y distribución)? | | | |
| | ¿El procedimiento y las condiciones utilizadas (como los tiempos y las temperaturas) son los adecuados? | | | |
| | ¿Las siguientes técnicas de control se usan solos o en combinación?: | | | |
| | a. El mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro de los sistemas de distribución de agua reduce la propensión a la formación de biofilms | | | |
| | b. El diseño del sistema garantiza la longitud de tubería más corta posible | | | |
| | c. Para los sistemas a temperatura ambiente, las tuberías se aíslan de las tuberías calientes adyacentes | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | d. En la instalación de las tuberías se minimiza la existencia de terminaciones o tramos muertos (en inglés deadlegs) mediante un diseño apropiado, y como guía no se excede el triple del diámetro de rama medido desde la pared de la tubería de diámetro interno (ID) hasta la línea central de la válvula de punto de uso donde existe un potencial de estancamiento | | | |
| **27.5.4.2** | e. Los indicadores de presión se separan del sistema mediante membranas | | | |
| | f. Se usan válvulas de diafragma de modelo sanitario | | | |
| | g. Las tuberías para los sistemas sanitizados con vapor están inclinadas y permiten el drenaje | | | |
| | h. El crecimiento de microorganismos puede ser inhibido por: | | | |
| | o Fuentes de radiación ultravioleta dentro de las tuberías | | | |
| | o Mantenimiento del sistema a altas temperaturas (más de 65 ° C) | | | |
| | o Sanitizar el sistema periódicamente usando agua caliente (temperatura de guía> 70 ° C) | | | |
| | o Sanitizar el sistema periódicamente usando agua caliente sobrecalentada o vapor limpio | | | |
| | o Sanitización química de rutina utilizando ozono u otros agentes químicos adecuados. | | | |
| **28** | **CONSIDERACIONES OPERACIONALES** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **28.1** | **"Start-up" (inicio) y "commissioning" (puesta en marcha) de los sistemas de agua** | | | |
| **28.1.1** | ¿Para la validad de los sistemas de agua se realiza un comisionamiento (puesto en marcha) y una calificación planificada, bien definida, exitosa y bien documentada? | | | |
| **28.1.2** | ¿El comisionamiento (puesto en marcha) incluye el ajuste de trabajo, la configuración del sistema, los controles, el ajuste del circuito y el registro de todos los parámetros de rendimiento del sistema? | | | |
| | ¿Si se pretende usar o referirse a datos del comisionamiento dentro del trabajo de validación, entonces la calidad del trabajo del comisionamiento y los datos y la documentación asociados son proporcionales a los requisitos del plan de validación? | | | |
| **28.2** | **Calificación** | | | |
| **28.2.1** | ¿Los sistemas WPU, BPW, BHPW y BWFI son calificados? | | | |
| **28.2.2** | ¿La calificación sigue con la calificación de diseño (sus siglas en inglés DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ) de una validación convencional? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ¿Se utiliza una calificación de desempeño (PQ) para que los sistemas de WPU demuestren su rendimiento consistente y confiable? | | | |
| | ¿Se utiliza un enfoque trifásico para satisfacer el objetivo de probar la confiabilidad y robustez del sistema en servicio durante un período prolongado? | | | |
| | ¿Las pruebas en la fuente de agua se incluyen dentro del programa de validación y se continúan como parte del monitoreo de rutina? | | | |
| | **Fase 1.** | | | |
| | ¿Durante este período (2 semanas - muestreo diario del agua de alimentación), el sistema opera continuamente sin falla o desviación del rendimiento? | | | |
| | ¿Las siguientes actividades se incluyen en el enfoque de prueba?: | | | |
| | a. Realizar pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo con un plan definido | | | |
| | b. Muestrear o monitorear continuamente el agua de alimentación entrante diariamente para verificar su calidad | | | |
| | c. Muestrear o monitorear continuamente después de cada paso en el proceso de purificación | | | |
| | d. Muestrear o monitorear continuamente en cada punto de uso y en otros puntos de muestra definidos | | | |
| | e. Desarrollar rangos de operación apropiados | | | |
| | f. Desarrollar y finalizar los procedimientos de operación, limpieza, sanitización y mantenimiento | | | |
| | g. Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida | | | |
| **28.2.3** | h. Usar y perfeccionar los procedimientos operativos estándar (sus siglas en inglés SOPs) de operación, mantenimiento, sanitización y resolución de problemas | | | |
| | i. Verificar los niveles de alerta provisionales | | | |
| | j. Desarrollar y perfeccionar el procedimiento para las fallas de prueba | | | |
| | **Fase 2.** | | | |
| | ¿Se emplea otro período de prueba de dos semanas más para realizar un monitoreo intensivo adicional mientras se implementan todos los SOPs perfeccionados después de la finalización satisfactoria de la fase 1? | | | |
| | ¿El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que en la fase 1? | | | |
| | ¿El enfoque del estudio comprende?: | | | |
| | a. Demostrar que la operación es consistente dentro de los rangos establecidos | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | b. Demostrar que la producción y la entrega de agua es consistente con la cantidad y calidad requeridas cuando el sistema se opera de acuerdo con los SOPs | | | |
| | **Fase 3.** | | | |
| | ¿Se ejecuta durante un año después de la finalización satisfactoria de la fase 2? | | | |
| | ¿Los objetivos de este tipo de estudio incluye?: | | | |
| | a. Demostrar un rendimiento confiable durante un período prolongado | | | |
| | b. Garantizar que se evalúen las variaciones estacionales | | | |
| | ¿La ubicación de muestro, las frecuencias de muestreo y las pruebas se realizan conforme al patrón de rutina normal según los procedimientos establecidos probados durante las fases 1 y 2? | | | |
| **28.3** | **Monitoreo continuo del sistema** | | | |
| | ¿Después de completar la fase 3 del programa de calificación para el sistema WPU, se realiza una revisión del sistema? | | | |
| | ¿Después de esta revisión, se establece un plan de monitoreo de rutina basado en los resultados de la fase 3? | | | |
| **28.3.1** | ¿El monitoreo incluye una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarma apropiadamente calificados) para el monitoreo de parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total, y ensayos realizados en muestras fuera de la línea para atributos físicos, químicos y microbiológicos? | | | |
| | ¿Las muestras fuera de línea son tomadas de puntos de uso o puntos de muestreo específicos donde los puntos de uso no pueden ser muestreados? | | | |
| | ¿Todas las muestras de agua se toman usando la misma metodología que se detalla en los procedimientos de producción? | | | |
| | ¿Existe un procedimiento adecuado de enjuague y drenaje en su lugar? | | | |
| **28.3.2** | ¿Las pruebas se llevan a cabo para garantizar que se cumplan las especificaciones de la farmacopea oficial y con las especificaciones de la compañía? | | | |
| | ¿Los datos de monitoreo están sujetos a análisis de tendencias (la tendencia normalmente debe estar entre ±2 sigma)? | | | |
| | ¿Se establecen niveles adecuados de alerta y acción basados en datos históricos reportados? | | | |
| **28.3.3** | ¿Cualquier tendencia que exceda con frecuencia los límites de alerta desencadena una investigación exhaustiva de la causa raíz, seguida de las acciones correctivas apropiadas? | | | |
| **28.4** | **Mantenimiento de sistemas de agua** | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **28.4.1** | ¿Los sistemas WPU se mantienen de acuerdo con un programa de mantenimiento controlado y documentado? | | | |
| **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 | | | |

**FIRMA DEL DIRECTOR TÉCNICO (EQUIVALENTE)**
**NOMBRE DEL DIRECTOR TÉCNICO (EQUIVALENTE):**
**Nro. DE CÉDULA:**

| Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria | **AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA** | **CÓDIGO:** | FE-B.3.2.3-LF-02-04 |
|---|---|---|---|
| | **GUÍA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS RADIOFÁRMACOS** | **F.REVISIÓN:** | dic.-2022 |
| | | **VERSIÓN NRO.:** | 2.0 |

| **1** | **PERSONAL** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **1.1** | ¿Se cuenta con el personal acorde al desarrollo de sus actividades, al tamaño y complejidad de las operaciones que realiza? | | | |
| **1.2** | ¿Se cuenta con el organigrama del establecimiento en donde se refleja su estructura con sus niveles jerárquicos? | | | |
| **1.3** | ¿El establecimiento cuenta con un químico farmacéutico o bioquimico farmeceutico responsable y en lo posible con formación en radiofarmacos y seguridad radiológica? | | | |
| **1.4** | ¿El químico farmacéutico o bioquímico farmaceútico responsable es el mismo profesional encargado del análisis de control de calidad de radiofármacos? | | | |
| **1.5** | ¿Se encuentra documentado el manual de funciones y responsabilidades para las diferentes actividades del personal? | | | |
| **1.6** | ¿El personal conoce de manera clara la organización y las líneas de autoridad? | | | |
| **1.7** | ¿Se realiza inducción al personal nuevo? | | | |
| **1.8** | ¿Se tiene registros de la inducción? | | | |
| **1.9** | ¿Se cuenta con programas de capacitación para el personal en temas específicos como higiene y seguridad, protección radiológica, buenas prácticas de elaboración de radiofármacos y otros temas necesarios para realizar de manera competente las actividades asignadas? | | | |
| **1.10** | ¿Existen registro de las capacitaciones impartidas? | | | |
| **1.11** | ¿Se cuenta con un cronograma de chequeos medicos del personal? | | | |
| **1.12** | ¿Existe un procedimiento para prevenir que personal enfermo ingrese en un área en la que pueda ser afectado él o los productos? | | | |
| **1.13** | ¿Cuentan con procedimientos para el manejo de eventualidades (emergencias radiológicas, manejo de derrames, entre otros)? | | | |
| **1.14** | ¿Existe señaletica de prohibido fumar, comer, beber en las áreas de producción, almacenamiento y laboratorio? | | | |
| **1.15** | ¿Se restringe el acceso a las áreas de producción para personal diferente al autorizado? | | | |
| **1.16** | ¿Se cuenta con registros de lectura de la exposición a radiación del personal durante el ingreso y salida de las áreas de producción? | | | |
| **1.17** | ¿Cuenta el personal con la dotación o uniforme adecuado para trabajar en cada area? | | | |
| **1.18** | ¿La dotación o uniforme se encuentra limpio y en buenas condiciones? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1.19** | ¿Existen procedimientos escritos para el lavado y esterilización de la vestimenta empleada en areas de elaboración, análisis de control de calidad y demás áreas de radiofarmacia, cuando aplique? | | | |
| **1.20** | ¿El número de uniformes es suficiente para garantizar que se mantengan limpios o se pueden cambiar en el caso de contaminacipon radioactiva? | | | |
| **1.21** | ¿Se controla el contacto del personal con las materias primas y/o radiofármacos elaborados? | | | |
| **1.22** | ¿Se provee al personal del equipo de protección radiológica? | | | |
| **1.23** | ¿Existen procedimientos escritos sobre el manejo de los equipos de protección radiológica? | | | |
| **1.24** | ¿Existe señalética, gráficas o instrucciones escritas para la correcta colocación de vestimenta o equipos de protección radiológica al ingreso a las áreas? | | | |
| **1.25** | ¿Existen procedimientos escritos para el lavado y esterilización de la vestimenta empleada en areas de elaboración, análisis de control de calidad y demás áreas de bradiofarmacia, cuando aplique? | | | |
| **1.26** | ¿La vestimenta usada no desprende partículas? | | | |
| **1.27** | ¿El personal utiliza blindajes como parte de la vestimenta de trabajo, donde sea necesario? | | | |
| **1.28** | ¿Se toman medidas de limpieza y sanitización para los blindajes, de manera que no generaen contaminación hacia las preparaciones? | | | |
| **2** | **INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **2.1** | ¿La ubicación, diseño y construcción de las áreas son apropiadas para llevar a cabo las operaciones que se realizan? | | | |
| **2.2** | ¿Existen programas y procedimientos de mantenimiento y reparaciones de las instalaciones? | | | |
| **2.3** | ¿Las áreas se encuentran claramente identificadas acorde a las actividades que se realizan en cada una de ellas ? | | | |
| **2.4** | ¿Las superficies de las paredes, pisos y techos son lisas, no porosas, duras sin uniones ni grietas? | | | |
| **2.5** | ¿Las uniones entre paredes y de estas con el piso, permiten efectuar una adecuada limpieza? | | | |
| **2.6** | ¿Los mesones son de materiales no porosos, lisos, duros, sin uniones o grietas y resistentes a limpieza y desifección? | | | |
| **2.7** | ¿Se cuenta con procedimientos y programa de limpieza, desinfección y control de plagas? | | | |
| **2.8** | ¿Se cuenta con registros de limpieza, desinfección y control de plagas ? | | | |
| **2.9** | ¿Los implementos de limpieza usados en la elaboración y/o fabricación no desprenden partículas y se encuentran en buen estado? | | | |
| **2.10** | ¿La iluminación, temperatura, humedad relativa y ventilación son adecuadas a las diferentes áreas de acuerdo a la actividad que se realiza en cada una de ellas? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **2.11** | ¿Se registran las condiciones? | | | |
| **2.12** | ¿La estructura y diseño de las instalaciones permite realizar las actividades de protección radiológica, limpieza, sanitización, prevención de contaminación cruzada, confusión de los productos y eliminación de desechos? | | | |
| **2.13** | ¿Cuentan con medidas para la descontaminación en caso de emergencias radiológicas? | | | |
| **2.14** | ¿Los drenajes están convenientemente protegidos para evitar la contaminación de las áreas y productos? | | | |
| **2.15** | ¿La ubicación y mantenimiento de los equipos es acorde a las operaciones que se realizan? | | | |
| **2.16** | ¿Cuentan con procedimientos para el mantenimiento, manejo, calibración, limpieza y desinfección de equipos? | | | |
| **2.17** | ¿Disponen de registros de uso para cada equipo o instrumento? | | | |
| **2.18** | ¿Todos los equipos e instrumentos cuentan con certificado de calibración vigente? | | | |
| **2.19** | ¿Se revisan periódicamente los filtros para determinar su rendimiento? | | | |
| **2.20** | ¿Se cuenta con las fichas técnicas de los diferentes agentes de limpieza y desinfección? | | | |
| **2.21** | ¿Las soluciones de limpieza y desinfección son filtradas y preparadas con agua estéril? | | | |
| **2.22** | ¿Se realiza monitoreo microbiológico de ambientes, superficies de áreas y equipos, así como para el personal y producto terminado, con una periodicidad definida? | | | |
| **2.23** | ¿Se almacenan los residuos y desechos en sitios apropiados y seguros? | | | |
| **2.24** | ¿Se realiza su disposición final en forma segura y sanitaria, cumpliendo lo establecido en la normativa vigente? | | | |
| **2.25** | ¿Existe un mecanismo de alerta para la detección de la contaminación radioactiva de las áreas? | | | |
| **2.26** | ¿Cuentan con medidas para la descontaminación en caso de emergencias radiológicas? | | | |
| **2.27** | ¿Cuentan con servicios sanitarios y no presentan comunicación directa con las areas de elaboración, análisis de control de calidad o almacenamiento de radiofármacos? | | | |
| **2.28** | ¿Los servicios sanitarios se encuentran separados para hombres y mujeres? | | | |
| **2.29** | ¿Los servicios sanitarios cuentan con los implementos de limpieza necesarios? | | | |
| **2.30** | ¿Los servicios saitarios se encuentran , limpios, ordenados y ventilados? | | | |
| **3** | **PRODUCCIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **3.1** | ¿Cuentan con áreas específicas para la elaboración de radiofármacos? | | | |
| **3.2** | ¿Existen órdenes de producción e instructivos de manufactura para la fabricación de estos productos? | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **3.3** | ¿Se realiza despeje o liberación del área antes de iniciar el proceso de fabricación ? | | | |
| **3.4** | ¿Se registran y verifican? | | | |
| **3.5** | ¿Cuenta con equipos, instrumentos y materiales necesarios para la producción y análisis de control de calidad? | | | |
| **3.6** | ¿La áreas de fabricación se encuentran limpias, ordenadas e iluminadas? | | | |
| **3.7** | ¿La temperatura y humedad relativa de las áreas están acordes con los procesos y materiales que en ellas se realizan ? | | | |
| **3.8** | ¿Se llevan registros? | | | |
| **3.9** | ¿Las áreas de producción de radiofármacos cuentan con sistemas de ventilación calificados? | | | |
| **3.10** | ¿La fabricación de productos radioactivos estériles se realiza cumpliendo con los requisitos de calidad de aire? | | | |
| **3.11** | ¿Cuenta con un listado de los equipos que utiliza para la fabricación de radiofármacos? | | | |
| **3.12** | ¿Se realizan cambios de aire por hora en las areas de procesamiento aséptico? | | | |
| **4** | **ETIQUETADO** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **4.1** | ¿Cuenta con procedimientos para realizar un correcto etiquetado de los productos? | | | |
| **4.2** | ¿Los productos almacenados se encuentran claramente identificados con sus respectivas etiquetas? | | | |
| **4.3** | ¿La etiqueta de los contenedores contiene la información necesaria para realizar la trazabilidad del producto? | | | |
| **4.4** | ¿Las etiquetas utilizadas son las aprobadas por la ARCSA? | | | |
| **4.5** | ¿La información de las etiquetas cumplen con la normativa vigente? | | | |
| **5** | **REGISTROS DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN** | | | |
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **5.1** | ¿Cuenta con registros de todas las operaciones realizadas en la elaboración de los radiofármacos? | | | |
| **5.2** | ¿Los registros del proceso de producción proporcionan información completa de cada lote producido? | | | |
| **5.3** | ¿Se conservan los registros de producción y distribución? | | | |
| **5.4** | ¿Durante qué tiempo ? (indicar en observaciones) | | | |
| **5.5** | ¿Cuentan con registros para la recepción, almacenamiento, uso y eliminación de materiales radioactivos? | | | |
| **5.6** | ¿Cuentan con procedimientos para retirar de la red de distribución un radiofármaco cuando esté tenga un defecto o se sospeche de ello? | | | |
| **5.7** | ¿El transporte y/o distribución de radiofarmacos se realiza en recipientes adecuados de acuerdo a la actividad del producto? | | | |

| 6 | GARANTÍA DE CALIDAD | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **REQUERIMIENTO** | **SI** | **NO** | **NA** |
| **6.1** | ¿El área de control de calidad es independiente de las áreas de producción? | | | |
| **6.2** | ¿Poseen los equipos e instrumentos necesarios para realizar los controles establecidos? | | | |
| **6.3** | ¿Cuenta con procedimientos para realizar las pruebas de control de calidad de radiofármacos? | | | |
| **6.4** | ¿Se realiza monitoreo ambiental a las áreas de producción de radiofármacos? | | | |
| **6.5** | ¿Se cuenta con un programa de monitoreo ambiental a las areas de producción de radiofármacos? | | | |
| **6.6** | ¿Se cuenta con registros del monitoreo ambiental de las áreas de producción de radiofármacos? | | | |
| **6.7** | ¿Se encuentran validados estos procesos? | | | |
| **6.8** | ¿Cuenta con procedimientos para realizar análisis de las muestras de retención? | | | |
| **6.9** | ¿Cuenta con un sitio definido para el almacenamiento de las muestras de retención? | | | |
| **6.10** | ¿Durante qué tiempo se conservan las muestras de retención? | | | |
| **6.11** | ¿El transporte de productos radiactivos cumple con la normativa específica de acuerdo a la normativa vigente establecida por el comite de bioseguridad y biocustodio a nivel nacional? | | | |
| **6.12** | ¿La responsabilidad del envio es del expedidor, no del transportista? | | | |
| **6.13** | ¿Los vehiculos y el personal que transporta los diferentes tipos de productos (radiofármacos, monodosis, FDG) es regulado por la empresa según los tipos de bultos? | | | |

| Observaciones: |
|---|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

**FIRMA DEL DIRECTOR TÉCNICO (EQUIVALENTE)**
**NOMBRE DEL DIRECTOR TÉCNICO (EQUIVALENTE):**
**Nro. DE CÉDULA:**

**FORMATO 6**

| Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria | AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA | CÓDIGO: | FE-B.3.2.3-LF-02-06 |
|---|---|---|---|
| | PAÍSES DONDE SE COMERCIALIZAN EL O LOS PRODUCTOS | F. REVISIÓN: | jun.-2023 |
| | | VERSIÓN: | 2.0 |

| Número de registro sanitario | Nombre del producto | Forma farmacéutica | Principios activos | Concentración del principio activo | País donde se comercializa el producto | Link de verificación del registro sanitario (cuando aplique) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

**FIRMA DEL RESPONSABLE TÉCNICO**

**FIRMA**

**NOMBRES Y APELLIDOS:**

**NRO. DE CÉDULA DE IDENTIFICACIÓN:**

| Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria | AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA. DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ |
|---|---|

# SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS

| MOTIVO: | |
|---|---|
| OBTENCIÓN ☐ | RENOVACIÓN ☐ |
| FECHA DE SOLICITUD: | N° TRÁMITE ASIGNADO: |

Director/a Técnico/a de Buenas Prácticas y Permisos
Presente.-
De mi consideración:
Por medio de la presente, solicito a usted muy comedidamente se sirva disponer a quien corresponda la designación de la comisión técnica inspectora para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

| DATOS BÁSICOS DEL SOLICITANTE | |
|---|---|
| NOMBRE O RAZÓN SOCIAL: | RUC: |
| DIRECCIÓN: | PROVINCIA: |
| | PARROQUIA: |
| # ESTABLECIMIENTO | CANTÓN: |
| No. PERMISO DE FUNCIONAMIENTO: | CORREO ELECTRONICO: |
| REPRESENTANTE LEGAL: | TELÉFONO: |
| REPRESENTANTE TÉCNICO: | TELÉFONO CELULAR DEL REPRESENTANTE TÉCNICO: |

| DATOS BÁSICOS DEL FABRICANTE EXTRANJERO | | | |
|---|---|---|---|
| NOMBRE DEL FABRICANTE EXTRANJERO: | | | |
| REGIÓN: | | PAÍS: | |
| ESTADO: | | CIUDAD: | |
| DIRECCIÓN: | | # PLANTA | |
| | | CÓDIGO POSTAL: | |
| REFERENCIA DE UBICACIÓN: | | CORREO ELECTRONICO: | |
| | | TELÉFONO: | |
| NOMBRE DEL PROPIETARIO O REPRESENTANTE LEGAL DE LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO: | | NÚMERO DEL DOCUMENTO DE IDENTIDAD | |
| NOMBRE DEL DIRECTOR TÉCNICO: | | NÚMERO DEL DOCUMENTO DE IDENTIDAD DEL DIRECTOR TÉCNICO | |
| NÚMERO DE LICENCIA SANITARIA DEL LABORATORIO EXTRANJERO | | FECHA DE VIGENCIA: | |

| REQUISITOS A PRESENTAR PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS SEGÚN LA RESOLUCIÓN ARCSA-DE-008-2018-JCGO | | |
|---|---|---|
| 1.- Nombramiento del representante legal del laboratorio farmacéutico o su equivalente | SI ☐ | NO ☐ |

| | | |
|---|---|---|
| 2.- Autorización del laboratorio farmacéutico extranjero | SI ☐ | NO ☐ |
| 3.- Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio | SI ☐ | NO ☐ |
| 4.-Nombre y domicilio completo del o los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación de los productos | SI ☐ | NO ☐ |
| 5.-Descripción del proceso que se lleva a cabo en cada uno de los establecimientos involucrados en la fabricación del producto | SI ☐ | NO ☐ |
| 6. Listado y descripción de productos que se elaboran en la líneas o líneas de fabricación a certificar **(Formato 1)** | SI ☐ | NO ☐ |
| 7. Nombre y datos generales del representante legal, responsable sanitario o persona que se designe por parte del laboratorio extranjero para atender la inspección por certificación de Buenas Prácticas de Manufactura | SI ☐ | NO ☐ |
| 8. Organigrama general del laboratorio farmacéutico, organigrama del departamento de producción y organigrama del departamento de calidad, indicando las línea de reporte | SI ☐ | NO ☐ |
| 9. Planos del establecimiento y de las áreas de producción | SI ☐ | NO ☐ |
| 10. Diagramas de flujo del o los procesos de fabricación | SI ☐ | NO ☐ |
| 11. Resumen general del sistema de calidad incluyendo validación y calificación | SI ☐ | NO ☐ |
| 12. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del director técnico o su equivalente (Guía depende del tipo de medicamentos fabricados **(Formato 2 medicamentos en general; Formato 3 medicamentos biológicos; Formato 4 productos radiofármacos)** | SI ☐ | NO ☐ |
| 13. Información de los dos (2) últimos reportes de revisión anual de los productos fabricados en las líneas a certificar y que se comercializan en Ecuador, indicando concretamente: lotes fabricados, lotes rechazados (indicando motivos), lotes liberados que fueron sujetos a investigación, conclusión y acciones realizadas, | SI ☐ | NO ☐ |
| 14. Archivo maestro del laboratorio farmacéutico, firmado por el Director Técnico | SI ☐ | NO ☐ |

| ÁREAS Y FORMAS FARMACÉUTICAS A CERTIFICAR | | |
|---|---|---|
| | NO ESTÉRILES | |
| ÁREA DE PRODUCCIÓN | MEDICAMENTOS EN GENERAL | |
| | SÓLIDOS | |
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Cápsulas blandas ☐ | Cápsulas duras ☐ |
| | Comprimido (tableta) ☐ | Comprimido esfervescente ☐ |
| | Comprimido masticable ☐ | Comprimidos sublinguales ☐ |
| | Comprimido para chupar ☐ | Gomas masticables ☐ |
| | Grageas ☐ | Granulados ☐ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Óvulos | ☐ | Parche | ☐ |
| | Polvos tópicos | ☐ | Perlas | ☐ |
| | Polvo para solución oral | ☐ | Supositorios | ☐ |
| | Glóbulos | ☐ | Otros | |
| ÁREA DE PRODUCCIÓN | MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS - PENICILÍNICOS | | | |
| | SÓLIDOS | | | |
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Cápsulas blandas | ☐ | Cápsulas duras | ☐ |
| | Comprimido (tableta) | ☐ | Comprimido esfervescente | ☐ |
| | Comprimido masticable | ☐ | Comprimidos sublinguales | ☐ |
| | Comprimido para chupar | ☐ | Gomas masticables | ☐ |
| | Grageas | ☐ | Granulados | ☐ |
| | Óvulos | ☐ | Parche | ☐ |
| | Polvos tópicos | ☐ | Perlas | ☐ |
| | Polvo para solución oral | ☐ | Supositorios | ☐ |
| | Glóbulos | ☐ | Otros | |
| ÁREA DE PRODUCCIÓN | | | | |
| | SEMISÓLIDOS | | | |
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Cremas | ☐ | Pomadas | ☐ |
| | Geles | ☐ | Unguentos | ☐ |
| | Pastas | ☐ | Jaleas | ☐ |
| | Otros | | | |
| | LÍQUIDOS | | | |
| ÁREA DE PRODUCCIÓN | | | | |
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Elíxeres | ☐ | Jarabes | ☐ |
| | Emulsiones | ☐ | Linimentos | ☐ |
| | Gotas orales | ☐ | Lociones tópicas | ☐ |
| | Lociones capilares | ☐ | Soluciones orales | ☐ |
| | Soluciones nasales | ☐ | Soluciones tópicas | ☐ |
| | Otros | | | |
| | ESTÉRILES | | | |
| ÁREA DE PRODUCCIÓN | MEDICAMENTOS EN GENERAL | | | |
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Suspensiones inyectables | ☐ | Solución oftálmica | ☐ |
| | Soluciones inyectables | ☐ | Soluciones nasales | ☐ |
| | Polvos liofilizados | ☐ | Ungüentos | ☐ |
| | Otros: infusión intravenosa, polvo para inyección | | | |
| ÁREA DE PRODUCCIÓN | MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS - CEFALOSPORÍNICOS | | | |
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Suspensiones inyectables | ☐ | Solución oftálmica | ☐ |
| | Soluciones inyectables | ☐ | Soluciones nasales | ☐ |
| | Polvos liofilizados | ☐ | Ungüentos | ☐ |
| | Otros: polvo estéril para inyección | | | |
| ÁREA DE PRODUCCIÓN | MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS - PENICILÍNICOS | | | |
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Suspensiones inyectables | ☐ | Solución oftálmica | ☐ |
| | Soluciones inyectables | ☐ | Soluciones nasales | ☐ |

| | | |
|---|---|---|
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Polvos liofilizados ☐ | Ungüentos ☐ |
| | Otros: polvo estéril para inyección | |
| ÁREA DE PRODUCCIÓN | MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS (OTROS) | |
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Suspensiones inyectables ☐ | Solución oftálmica ☐ |
| | Soluciones inyectables ☐ | Soluciones nasales ☐ |
| | Polvos liofilizados ☐ | Ungüentos ☐ |
| | Otros: polvo estéril para inyección | |
| ÁREA DE PRODUCCIÓN | ANTINEOPLÁSICOS | |
| FORMAS FARMACÉUTICAS | Suspensiones inyectables ☐ | Solución oftálmica ☐ |
| | Soluciones inyectables ☐ | Soluciones nasales ☐ |
| | Polvos liofilizados ☐ | Ungüentos ☐ |
| | Otros | |

OBSERVACIONES

**ARÉAS DE PRODUCCIÓN:** LAS "AREAS DE PRODUCCIÓN" DEBERÁN CONTAR CON ÁREAS SEPARADAS, DISEÑADAS ESPECIFICACAMENTE, CERRADAS, Y DOTADAS DE SISTEMAS INDEPEDIENTES DE PROVISIÓN DE AIRE.

**NOTA:** CABE INDICAR QUE LAS ÁREAS DE FABRICACIÓN DECLARADAS POR EL ESTABLECIMIENTO SERÁN VERIFICADAS DURANTE LA INSPECCIÓN. LAS ÁREAS DE PRODUCCIÓN SELECCIONADAS SON ÁREAS SUGERIDAS DEBIDO AL TIPO DE PRODUCTOS QUE COMERCIALIZA EL LABORATORIO EXTRANJERO EN ECUADOR, PERO EL ÁREA DE PRODUCCIÓN SUBRAYADA CON AMARILLO ES **OBLIGATORIA.**

## DATOS REPRESENTATES DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO

| DATOS REPRESENTANTE LEGAL | DATOS DIRECTOR TÉCNICO (EQUIVALENTE) |
|---|---|
| FIRMA | FIRMA |
| NOMBRE: | NOMBRE: |
| NRO. DOCUMENTO DE IDENTIDAD: | NRO. DOCUMENTO DE IDENTIDAD: |