

ANEXO III: BORRADOR DE LISTA DE CHEQUEO PARA LA VERIFICACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM), EN EMPRESAS DE PRODUCTOS VETERINARIOS.

INFORMACIÓN DE LA EMPRESA

Nombre o Razón Social:		NIT				
Ciudad/Municipio:		Dirección				
Nombre del Representante Legal o Apoderado:						
Tipo de Identificación:		CC/D NI	CE	NIT	PA	N° de Identificación:
Responsables Técnicos:						
Tipo de auditoria: Certificación/Seguimiento						
Fecha de Realización:						

CALIFICACIÓN

Calificación: La calificación se basa en el riesgo potencial inherente a cada numeral en relación con la calidad, seguridad del producto y seguridad del trabajador en su interacción con los productos y procesos.

No Conformidad Crítica (C): Corresponde al numeral que influye de forma directa, con un alto impacto e inadmisible en la calidad o seguridad de los productos .

No Conformidad Mayor (M): Corresponde al numeral que puede influir de forma seria, con un impacto medio en la calidad o seguridad de los productos.

No Conformidad Menor (m): Corresponde al numeral que puede influir en forma leve, con un impacto bajo en la calidad o seguridad de los productos.

Informativo (Inf): Corresponde al numeral que suministre información general de la empresa, procesos y actividades. No tiene impacto en la calidad del producto y no pone en peligro la seguridad de los consumidores del mismo

N/A: No aplica está relacionado con las actividades o procesos que no realiza el establecimiento.

REFERENCIA: Informe 32 de la OMS / Manual de las Pruebas de Diagnóstico y las Vacunas para los Animales Terrestres de la OIE.

REFERENCIA INFORME 32 OMS / MANUAL TERRESTRE OIE	ASPECTOS A EVALUAR	CUMPLE			CALIFICACIÓN	OBSERVACIONES
		SI	NO	N/A		
	1. GARANTÍA DE CALIDAD (SGC)					

1.2 - 1.3	¿Existe un Sistema de Gestion de Calidad (SGC), atendido por personal competente ?. ¿El alcance del SGC es correctamente aplicado e incorpora las Buenas Practicas de Manufactura (BPM), bioseguridad, bioprotección y las Buenas Practicas de Laboratorio(BPL)?				CRITICO	
1.2b,a,d,f,h / 1.1.8-1	Se asegura que el producto acabado es procesado y controlado de acuerdo con los procedimientos definidos, de tal forma que se garantice su calidad, eficacia e inocuidad de las vacunas? ¿Estan claramente especificadas y por escrito todas las operaciones de fabricación y control de calidad,teniendo en cuenta los requisitos de las BPM,bioseguridad, bioprotección y las BPL?				CRITICO	
1.2 c	¿Estan claramente especificadas y por escrito las responsabilidades gerenciales en las descripciones de trabajo?				MAYOR	
1,2e	¿Se efectuan todos los controles necesarios de las materias primas ,productos intermedios,y productos a granel ,y otros controles , calibraciones y comprobaciones durante el procesado?				CRITICO	
1.2g / 1.1.8-1	¿Se asegura que los productos biológicos no sean vendidos ,ni suministrados antes de que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos por las autoridades encargadas de la comercialización y con otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y expedición de los productos biológicos?				CRITICO	
1.3	¿Está procedimentada la responsabilidad que las principales autoridades administrativas (el fabricante) deben asumir por la calidad de los productos biológicos , para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, y que reúnen los requisitos necesarios para autorizar su comercialización ,y que no son riesgosos para el paciente , debido a su inocuidad, calidad o eficacia inadecuadas?				MAYOR	
	2. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS (BPM)					
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?				CRITICO	
2.1.a	¿Todos los procesos de fabricación estan claramente definidos, revisados y garantizan que los productos biológicos producidos cumplen con las especificaciones establecidas?				CRITICO	
2.1.c.i	¿Esta el personal calificado y capacitado para efectuar correctamente los procedimientos?				MAYOR	

2.1.c.ii	¿La empresa cuenta con la infraestructura, espacios y servicios apropiados para las operaciones que se realizan en ellas?				MAYOR	
2.1.c.iv	¿La empresa dispone de los materiales, envases y etiquetas correctos?				MAYOR	
2.1.c.v	¿La empresa dispone de procedimientos e instructivos aprobados, redactados en lenguaje claro e inequívoco?				MAYOR	
2.1.c.vi	¿Cuenta la empresa con áreas de almacenamiento y transporte apropiado, que permiten mantener la calidad de los productos?				MAYOR	
2.1.c.vii	¿Dispone la empresa de personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante los procesos de producción, bajo la responsabilidad de la Gerencia de Producción?				MAYOR	
2.1.f.	¿Los registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) se realizan durante la fabricación, y demuestran que han sido realizadas todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones y que la cantidad y calidad del producto son los esperados? ¿Cualquier desviación significativa es registrada e investigada?				MAYOR	
2.1.g.	¿Los registros de fabricación y distribución permiten realizar la trazabilidad completa del producto? ¿Se conservan en forma completa y accesible?				MAYOR	
3. CONTROL DE CALIDAD						
3.1	Se realizan los ensayos necesarios y pertinentes para garantizar el uso de materiales y liberación de producto, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria?				CRITICO	
3.2	De acuerdo a los productos que comercializan ¿Cuenta con un departamento de control de la calidad?				CRITICO	
	¿Realizan análisis Físicoquímicos y/o microbiológicos propios?				INFORMATIVO	
	¿Realizan análisis Físicoquímicos y/o microbiológicos por contrato?				INFORMATIVO	
3.2 -10.6 -16.1	Control de Calidad es independiente de Producción ?¿Existe independencia de responsabilidades entre el jefe de producción, jefe de bioseguridad y el de control de la calidad?				CRITICO	
3.2 - 11.29	El laboratorio de control de calidad es independiente en sus instalaciones físicas, de las demás áreas de la Planta?				MAYOR	

3.2	El departamento de control de calidad cuenta con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de la calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad?				CRITICO	
3.2 a	Cuenta con instalaciones adecuadas, personal capacitado, métodos y procedimientos aprobados, para llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, productos intermedios, a granel y acabados?				CRITICO	
3.2 c	Los métodos de ensayo se encuentran validados?				CRITICO	
3.2 d	Se documenta las desviaciones incluyendo los registros de su investigación?				CRITICO	
3.2 e	Los productos terminados contienen los ingredientes aprobados en la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización?				CRITICO	
3.2 e	Los ingredientes tienen la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes?				CRITICO	
3.2 f	Los materiales, materias primas, productos intermedios, a granel y acabados cumplen con las especificaciones definidas?. Se dejan registros del muestreo, inspección y ensayo?				CRITICO	
3.2 h	¿Son retenidas contramuestras (muestras de retención) de las materias primas activas y productos terminados en cantidad suficiente para realizar todos los ensayos por duplicado de acuerdo a un procedimiento?				MAYOR	
3.3	Se cuenta con un procedimiento para el manejo, control de calidad y evaluación de las sustancias de referencia normalizadas? Se dejan registros?				MAYOR	
3.3	Se cuenta con un procedimiento para asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos? Se dejan registros?				MAYOR	
3.3	Se cuenta con un procedimiento para asegurar que se controle la estabilidad de los ingredientes activos? Se dejan registros?				MAYOR	
3.2f - 3.4	La evaluación del producto terminado abarca las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto acabado, y el exámen del paquete final?				MAYOR	
3.5	El personal encargado del control de la calidad tiene acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, los trabajos de muestreo e investigación?				MAYOR	
4. SANEAMIENTO E HIGIENE						

4.1-10.17-14.49	¿Se cuenta con un programa amplio de saneamiento e higiene que garantice que el personal, las instalaciones, los equipos, aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, cuenten con un elevado nivel de saneamiento e higiene, y por tanto garantice que todas las posibles fuentes de contaminación del producto son eliminadas?				CRITICO	
5. VALIDACIÓN						
5.1	¿Para cada estudio de validación se prepara y archiva un informe escrito que resume los resultados y las conclusiones registradas?				CRITICO	
5.1	¿Los procesos y procedimientos se establecen sobre la base de un estudio de validación conforme a protocolos definidos previamente y se someten periódicamente a una revalidación, para asegurar los resultados deseados?				CRITICO	
5.1	¿Se validan los procedimientos de procesado, pruebas y limpieza?				CRITICO	
Validación del proceso						
5.2	¿Se validan prospectivamente los procesos de importancia crítica?				CRITICO	
5.3	¿Cuando se adopta una fórmula o método de preparación, se valida que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida?.				CRITICO	
5.4	¿Se valida toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso?				CRITICO	
6. QUEJAS						
6.1. - 6.3 - 6.8-2.1j	¿Está documentado e implementado un procedimiento para el manejo (registro, evaluación y seguimiento) de las quejas y las medidas que se deben adoptar, relacionadas con los productos potencialmente defectuosos, incluyendo la necesidad de retiro de producto del mercado, en caso de queja referente a posibles defectos del mismo?				CRITICO	
6.2.-6.6	¿Está designada una persona responsable de manejar las quejas, quien decide las medidas que deben adoptar, y cuenta con personal de apoyo suficiente para asistirle en esa tarea?				MAYOR	
6.2.	Si la persona autorizada es diferente al responsable técnico ¿Este es informado de toda queja, investigación o retiro de producto?				MAYOR	

6.4.-3.1-3.3	¿Se registra toda queja acerca de un defecto en un producto con todos los detalles originales y se investiga? ¿Participa el responsable de control de calidad en el estudio de las quejas?				CRITICO	
6.5.	¿Si se descubre o sospecha la presencia de un lote defectuoso, la revisión e investigación se extiende a otros lotes?				MAYOR	
6.7.	¿Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como resultado de una queja son documentadas y referidas al registro correspondiente del lote en cuestión?				MAYOR	
6.9.	¿Se informa a la Autoridad Nacional Competente si el fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro o cualquier otro problema serio de calidad?				CRITICO	
7. RETIRO DE UN PRODUCTO						
6,3- 7.1 - 7.3-2.1i	¿Se tiene procedimiento escrito para retirar del mercado en forma rápida y efectiva, un producto biológico cuando así se requiera (al menos al nivel de centros veterinarios y distribuidores)?				CRITICO	
7.2	¿Cuenta la organización con personal capacitado, responsable y suficiente, en el caso de retiro de un producto del mercado, para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad?¿La persona responsable, tiene a su disposición los registros de distribución?				MAYOR	
7.4	¿Se notifica inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado?				MAYOR	
7.5 - 14.45	¿Se mantienen registros de la distribución de cada lote de un producto, que contienen información sobre los clientes, de tal forma que permita la identificación inmediata el destino del producto motivo del retiro (incluyendo, muestras para ensayos clínicos y muestras médicas)?				CRITICO	
7.6	¿Se registra el desarrollo del proceso de retiro y se redacta un informe sobre el mismo, que incluya conciliación de los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados?				MAYOR	
7.7	¿Se efectua una revisión periódica y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro (simulacro) ?				MAYOR	
7.8	¿Los productos sujetos a retiro se separan del inventario y del sitio de almacenamiento en un área segura hasta que se decida su destino final?				MAYOR	
8. PRODUCCIÓN Y ANALISIS POR CONTRATO						

8.1-8.5-8.12	Existe un contrato escrito entre el contratante y el contratista, para los servicios contratados, claramente definido, acordado y controlado, el cual estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes y abarque la fabricación y/o análisis, aprobación y liberación de productos, como también toda gestión técnica relacionada con éstos?				CRITICO	
8.4	¿El contrato permite que el contratante audite las instalaciones del contratista?				MAYOR	
	El contratante					
8.7-8.6	Se estipula en el contrato que el contratante habrá de facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de comercialización y a cualesquiera otros requisitos legales, así como todos los problemas relacionados con el producto, para asegurar que se cumplan las BPM?				CRITICO	
8.8	¿El contratante evalúa los registros entregados por el contratista ,verifica que todos los productos procesados y materiales entregados cumplan con las especificaciones o que el producto ha sido liberado por la persona autorizada?				MAYOR	
	El contratista					
8.9	El contratista cuenta con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigna el contratante? Posee la autorización correspondiente?				CRITICO	
8.10	El contratista no cede a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato sin la previa evaluación y aprobación por el contratante?				MAYOR	
8.10	Se asegura mediante el contrato que el contratista y el contratante tengan acceso a la misma información, en lo que respecta a la fabricación o análisis de productos?				MAYOR	
8.11	El contratista evita llevar a cabo cualquier actividad (incluyendo cambios no autorizados fuera de los terminos del contrato) que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.?				MAYOR	
	El contrato					
8.13	¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o emisión del certificado de análisis , está autorizada y ejerce su responsabilidad total, asegurando que cada lote fue manufacturado y verificado en cumplimiento con los requerimientos de autorización de liberación del producto al mercado?				CRITICO	

8.14	¿El contrato describe el responsable de la compra ,análisis y liberación de los materiales, realización de los controles de producción y calidad, toma de muestras y los análisis?				MAYOR	
8.15	¿Se encuentran disponibles para el contratante los registros de fabricación , análisis, distribución y las muestras de referencia?				MAYOR	
8.15	¿Los procedimientos de desvios o no conformidades del contratante, especifican los registros pertinentes a la evaluación de la calidad de un producto en el caso de quejas, de retiro de un lote o de un producto del mercado por defectos de fabricación?				MAYOR	
8.16	¿El contrato describe el procesamiento de información y el manejo de los Principios Activos, las materias primas ,material de envase y empaque , productos intermedios, a granel , Productos terminados, si son rechazados?				MAYOR	
9. AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORIAS DE CALIDAD						
9.1-1.2i	¿Está documentado el procedimiento y programa de autoinspección y auditorías? ¿Se diseñan de tal forma que sirvan para evaluar eficacia del SGC, tener evidencia del cumplimiento de las BPM, bioseguridad y bioprotección, y hacer seguimiento al cumplimiento de las medidas correctivas?				CRITICO	
9.1-9.4	¿Se realiza la autoinspección de forma regular y en ocasiones especiales como retiro de producto del mercado o producto rechazado repetidas veces, o en caso de anuncio de inspección por las autoridades oficiales, según necesidad de la compañía?				MAYOR	
Puntos de la autoinspección						
9.2	Se consideran al menos aspectos como: personal, instalaciones, inclusive las destinadas al personal, mantenimiento de edificios y equipos, almacenamiento de materias primas y productos acabados, equipos, producción, y controles durante el procesado, control de calidad, documentación, saneamiento e higiene, programas de validación y revalidación, calibración de instrumentos o sistemas de medición, procedimientos de retiro de productos del mercado, manejo de quejas, control de etiquetas, resultados de las autoinspecciones anteriores, y medidas correctivas adoptadas.				MAYOR	
Equipo de autoinspección						
9.1-9.3	¿Se tiene designado un equipo de autoinspección formado por personas expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPM,bioseguridad y bioprotección que puedan evaluar el cumplimiento de las BPM, bioseguridad y bioprotección de manera objetiva? (puede estar conformado por personas de la compañía o ajenas a ella).				MAYOR	
Informe de la autoinspección						

9.5	Una vez terminada la autoinspección ¿Se prepara un informe sobre la misma, que incluya resultados de la autoinspección, evaluación y conclusiones, y medidas correctivas recomendadas?				MAYOR	
	Seguimiento					
9.6	¿La administración de la compañía evalúa tanto la autoinspección como las medidas correctivas necesarias?				MENOR	
	Auditoría de la calidad					
9.7	¿Se complementa la autoinspección con una auditoría de calidad, que incluya auditoría a proveedores?				MAYOR	
	Auditoría de los proveedores					
9.8	¿El área de control de calidad tiene la responsabilidad junto con los otros departamentos involucrados, de aprobar los proveedores?				MENOR	
9.9	Se cuenta con procedimiento escrito para la evaluación y aprobación de proveedores, antes de ser incluidos en listado oficial, que incluya seguimiento y evaluación de su desempeño histórico.?				MAYOR	
9.9	¿Cuando se programan auditorías se determina la capacidad del proveedor de cumplir con las normas de las BPM con respecto a los ingredientes activos?				MAYOR	
	10. PERSONAL					
10.1- 10.2-3.2	¿La empresa cuenta con suficiente personal que posean la experiencia y calificación adecuada para realizar las tareas de las cuales es responsable?				CRITICO	
10.1- 10.3	¿Existe un procedimiento o Manual de funciones donde se definan las responsabilidades y se indique el suplente, para los cargos clave? ¿Existe un organigrama actualizado de la empresa				MAYOR	
10.1-10.3	¿El personal involucrados comprenden claramente sus responsabilidades y posee la suficiente autoridad para cumplir con ellas?				MAYOR	
10.4-10.1-10.12	¿El personal recibe adiestramiento inicial y continuo en BPM, bioseguridad y bioprotección en relación a su trabajo y responsabilidades, incluyendo tema relacionados con la higiene?				CRITICO	
10.4	¿Se motiva al personal para que se esfuerce en establecer y mantener normas de calidad adecuadas?				MAYOR	

10.5	¿Se adoptan medidas para impedir el ingreso o uso como pasillos de personal no autorizado a las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad?				MAYOR	
	PERSONAL PRINCIPAL					
10.6	Los cargos del personal principal como lo son el del jefe de producción, jefe de bioseguridad, jefe de control de calidad y la persona autorizada son llenados con personal de tiempo completo?				CRITICO	
10.7	¿El personal principal encargado de supervisar la fabricación de los productos biológicos y control de calidad, posee educación científica y experiencia práctica adecuada, en fabricación y garantía de la calidad, acordes con las exigencias de la legislación nacional para realizar sus funciones? ¿Su educación incluye el estudio de una combinación adecuada de: Química(analítica u orgánica) o bioquímica, ingeniería química, microbiología, virología, biología molecular, ciencias y tecnología farmacéuticas, farmacología y toxicología, fisiología, o otras ciencias afines?				MAYOR	
10.8	¿Los jefes del Departamento de Producción y control de calidad comparten responsabilidades relacionadas con la calidad, según reglamentación de cada país, que pueden incluir: - Autorización de procedimientos escritos, documentos, modificaciones; -Vigilancia y control del lugar de fabricación; -Higiene de la planta; -Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis; -Capacitación, en principios de la garantía de la calidad; -Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales, de fabricantes contractuales; - Establecimiento y vigilancia de condiciones de almacenamiento de materiales y productos; -Retención de registros; -Vigilancia del cumplimiento de las BPM; - Inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.				MAYOR	
10.9	El jefe del departamento de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:				INFORMATIVO	
10.9a	Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida;				MAYOR	
10.9b	Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado, y asegurar su estricto cumplimiento;				MAYOR	
10.9c	Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de la calidad;				MAYOR	
10.9d	Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos;				MAYOR	

10.9e	Asegurar que se lleven a cabo las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas comprobaciones se registren y que los informes estén disponibles;				MAYOR	
10.9f	Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.				MAYOR	
10.10	El jefe del departamento de control de la calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:				INFORMATIVO	
10.10a	Aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel, y productos acabados;				MAYOR	
10.10b	Evaluar los registros de los lotes;				MAYOR	
10.10c	Asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;				MAYOR	
10.10d	Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de la calidad;				MAYOR	
10.10e	Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato;				MAYOR	
10.10f	Vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos;				MAYOR	
10.10g	Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control;				MAYOR	
10.10h	Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.				MAYOR	
	CAPACITACIÓN					
10.11-10.12	¿ Se cuenta con un programa escrito de capacitación para el personal cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza) y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto? Y se encuentra disponible para el personal ?				CRITICO	
10.12	¿ La capacitación es continua y periódica?¿ se evalúa su efectividad y se llevan registros de las capacitaciones realizadas según programa establecido?				MAYOR	

10.12-10.13	¿Los programa de capacitación del personal son aprobados por el jefe de producción o de Control de Calidad, según corresponda? Incluyen programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación?				MAYOR	
10.14	¿ En las sesiones de capacitación se discute el concepto de garantía de la calidad, y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto?				MAYOR	
10.15	Se restringe el acceso de visitantes y personal no específicamente capacitado, a las áreas de producción y de control de calidad?.¿En caso de que se requiera su ingreso, estas personas son informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas?. ¿Se supervisa su ingreso cuidadosamente? ¿se lleva acabo periodos de cuarentena en caso sea necesario?				CRITICO	
	HIGIENE PERSONAL					
10.16	¿Se realizan exámenes médicos a todo el personal, antes de ser contratado y, periódicamente durante su permanencia en la empresa? Se incluyen exámenes oculares al personal que realiza inspecciones visuales?				CRITICO	
10.17-4.1	¿El personal recibe adiestramiento en las prácticas de higiene personal?.Se observa un alto nivel de higiene en el personal involucrado en el proceso de fabricación ?.				CRITICO	
10.17	¿Se instruye al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción?. ¿Se cuenta con carteles alusivos a esa obligación y se cumple las instrucciones?.				CRITICO	
10.18	¿No se permite la manipulación de materias primas, envasado, o de procesado, o productos biológicos por personas enfermas o que sufren lesiones abiertas que puedan afectar la calidad de los productos?				CRITICO	
10.19	¿ Los empleados informan a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.?				CRITICO	
10.20	¿ Se evitar el contacto de las manos del operario con materias primas, materiales primarios de envasado, y productos intermedios o a granel.?				CRITICO	
10.21	¿ Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal viste ropas adecuadas a las labores que realiza incluyendo cobertores para la cabeza?				CRITICO	
10.21	¿ Las ropas que volverán a usarse se colocan en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas, y si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas.?				CRITICO	

10.22	¿Se prohíbe el fumar, comer, beber, masticar, o mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar, o medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.?				MAYOR	
10.23	¿ Los procedimientos relacionados 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?				MAYOR	
11. INSTALACIONES						
11.1 - 11.2 - 11.3- 11.27 / 2.3.3 -2	Las instalaciones están ubicadas, diseñadas, adaptadas y mantenidas en función de las operaciones que se llevan a cabo, para reducir al mínimo el riesgo de error y para evitar la contaminación cruzada, confusión y cualquier efecto adverso en la calidad del producto?. Facilitan el saneamiento adecuado y al mantenimiento del orden?				CRITICO	
/2.3.3-2.1-i	Las instalaciones deben estar situadas en un entorno que, junto con las medidas destinadas a proteger la fabricación, suponga un riesgo mínimo de causar contaminación del material o de los productos. La investigación y la realización de actividades relacionadas con microorganismos que no estén autorizadas en las instalaciones deberán llevarse a cabo en edificios totalmente independientes de aquel en el que se lleve a cabo la fabricación.					
11.4	¿Las instalaciones se mantienen en buen estado de conservación, y se asegura que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos.? Se limpian y desinfectan adecuadamente según procedimientos escritos.?				CRITICO	
11.5	¿ La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no influyen negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos biológicos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.?				CRITICO	
11.6	¿Las instalaciones están diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales.?				MAYOR	
(2.3.3-2.1-v)	Deberán establecerse medidas para impedir la entrada de personal no autorizado. Las zonas de producción, conservación y control de calidad no podrán emplearse como zona de paso por parte de personal que no trabaje en ellas.					
AREAS ACCESORIAS (AUXILIARES)						
11.7-11.8-11.9	¿ Las áreas destinadas a descanso y refrigerio están separadas de las demás, los talleres están separados de las áreas de producción y los baños no se comunican directamente con las áreas de producción o almacenamiento.?				MAYOR	

11.8	¿Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y su guarda, como también las de limpieza y arreglo personal son fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios?.				MAYOR	
11.9	¿ Los talleres están separados de las áreas de producción?.¿Las herramientas y repuestos si se guardan en el área de producción, se colocan en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente para tal efecto.?				MAYOR	
AREAS DE ALMACENAMIENTO (CONSERVACIÓN)						
11.11-11.12	¿Las áreas de almacenamiento poseen la capacidad suficiente para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento de los diversos materiales y productos: materiales de partida y de envasado, materiales intermedios y a granel, productos acabados, en cuarentena, autorizados para expedición, devueltos o retirados del mercado.?				CRITICO	
11.12	¿Estan limpias y secas y mantenidas a temperaturas aceptables?				MAYOR	
11.12 /2.3.3-2.2 -ii	¿En los casos de condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas se encuentran controladas y vigiladas?. estas deberán validarse, comprobarse y controlarse.				CRITICO	
11.13	¿En las áreas de recepción y despacho, los productos y materiales estan protegidos de las condiciones del tiempo? ¿Las áreas de recepción están diseñadas y equipadas de tal manera que los contenedores de materiales puedan limpiarse antes de su almacenamiento?				CRITICO	
11.14	¿Las áreas separadas donde se almacenan los productos sometidos a cuarentena están claramente marcadas y el acceso se encuentra limitado al personal autorizado.?				MAYOR	
11,14	Todo sistema destinado a sustituir a la cuarentena ofrece condiciones equivalentes de seguridad cuando aplique?				CRITICO	
11.15	¿El área de muestreo para las materias primas está separada de las demás?. ¿Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, se realiza de forma tal que se impide la contaminación y la contaminación cruzada.?				CRITICO	
11.16-11.18	¿ Se almacenan de forma segura y por separado los materiales impresos (envases y etiquetas), materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o devueltos ?				MAYOR	
11.17 / 2.3.3-2.2-vii	Los materiales impresos para el envasado se consideran críticos para la conformidad de la vacuna y debe prestarse especial atención que el almacenamiento de estos materiales sea seguro y esté protegido.				CRITICO	
AREA DE PRODUCCIÓN						

2.3.3-2.3-vii	El pesado de los materiales de partida teóricamente debe realizarse en una sala de pesado independiente diseñada para este fin.					
11.21	¿Las instalaciones estan ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción?. ¿Reunen las condiciones exigidas de limpieza?				CRITICO	
11.22	¿ Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado permiten la lógica ubicación de los equipos y materiales, reduciendo al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, evitando la contaminación cruzada, y reduciendo el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.?				CRITICO	
11.23	¿Las áreas donde se encuentran los materiales primarios de envasado, y productos a granel intermedios que están expuestos al ambiente, tienen superficies interiores (paredes, pisos y cielorrasos) con un terminado suave, están libres de grietas y aberturas, no desprenden partículas y permite su fácil limpieza y desinfección?				CRITICO	
11.24	¿Las tuberías, luminarias, puntos de ventilación y otros servicios estan diseñados y ubicados de forma tal que faciliten la limpieza? ¿Se tiene acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción.?				MAYOR	
11.25	¿Los drenajes son de tamaño adecuados que eviten la contracorriente, se evita la instalación de canales abiertos? Si es inevitable, ¿Estos son poco profundos, de fácil limpieza y desinfección?				CRITICO	
11.26	¿Las áreas de producción cuentan con ventilación efectiva, instalaciones de control de aire (control de temperatura y donde sea necesario, de humedad y de filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas y al ambiente exterior?				CRITICO	
11.26	¿Las áreas se encuentran vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.?				MAYOR	
11.28	¿Las áreas de producción estan bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.?				MAYOR	
2.3.3-2.3-viii	En los casos en los que se genere polvo (por ejemplo, durante la toma de muestras, pesado, mezclado y procesado o envasado de productos secos), deben aplicarse normas específicas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.					
2.3.3-2.3-ix	Deben diseñarse y distribuirse las instalaciones para el envasado de las vacunas de forma específica de tal manera que se eviten mezclas y contaminaciones cruzadas.					
	AREA DE CONTROL DE CALIDAD - CC					

11.29-11.30- 11.31 /2.3.3-2.3.2-i	¿Las instalaciones de los laboratorios de CC estan diseñadas para las operaciones a realizar, con materiales de onstrucción adecuados, con adecuada ventilación para prevenir la formación de vapores nocivos?, ¿los laboratorios de control decalidad estan separados de las zonas de producción?, ¿Cuenta con áreas separadas para la realización de pruebas biológicas, microbiológicas, radioisótopos?				CRITICO	
11.30	¿Cuenta con el espacio adecuado para almacenar muestras, patrones de referencia y registros?				MAYOR	
11.30, 12.8 / 2.3.3-2.3.2.iv	¿Las instalaciones, equipos e instrumentos son aptos para las operaciones que se efectúan, según procedimientos de análisis previstos y el tipo de muestras biológicas y materiales manipulados?				CRITICO	
11.31	¿Cuenta con adecuada ventilación y previene la formación de vapores nocivos?.				CRITICO	
11.32	¿Cuenta con un cuarto separado para los instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, la humedad excesiva y otros factores externos?				MAYOR	
/2.3.3-2.3.2-v	Las instalaciones para los animales deben estar aisladas de otras zonas, y disponer de una entrada independiente (acceso para animales) y de instalaciones para el tratamiento del aire.					
	12. EQUIPOS					
12.1-12.2- 12.6-12.10	¿Los equipos estan diseñados, contruidos, mantenidos y ubicados en conformidad a las operaciones que se habrán de realizar, de tal forma que reduzcan al mínimo el riesgo de error y contaminación, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.?				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-ii	Antes de poner el equipo a trabajar, este deberá calificarse y validarse y, posteriormente, mantenerse y validarse periódicamente.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-iv	Cuando corresponda, el equipo deberá estar diseñado y construido de tal forma que permita una descontaminación o esterilización fáciles y efectivas				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-v	El equipo cerrado empleado para la contención primaria de los agentes biológico deberá diseñarse y construirse de tal forma que impida posibles fugas o la formación de gotitas y aerosoles.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-vi	Las entradas y salidas de gases deberán proteger para lograr una contención adecuada, por ejemplo, utilizando filtros hidrófobos esterilizantes				CRITICO	

2.3.3-2.4.3-vii	La introducción o retirada de material deberá tener lugar empleando un sistema cerrado esterilizable, o posiblemente en una cabina de flujo laminar adecuada.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-viii	Cuando sea necesario, el equipo deberá esterilizarse adecuadamente antes de cada uso, preferiblemente mediante vapor seco presurizado. Otros métodos pueden resultar aceptables si la esterilización por vapor no puede utilizarse debido al tipo de equipo. Es importante no olvidar objetos como las centrifugas de sobremesa o los aparatos para baño de agua.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-ix	El equipo que se utilice para la purificación, la separación o la concentración deberá esterilizarse o desinfectarse al menos entre usos para distintos productos. El efecto de los métodos de esterilización en la efectividad y la validez del equipo deben estudiarse con el fin de determinar la vida útil del equipo.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-x	Todos los procedimientos de esterilización deben validarse.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-xi	El equipo debe diseñarse de tal forma que se impidan mezclas entre distintos microorganismos o productos. Las tuberías, válvulas y filtros deben identificarse respecto a su función.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-xii	Deben utilizarse incubadoras independientes para recipientes infectados y no infectados y también, en general, para distintos microorganismos o células. Las incubadoras que contengan más de un microorganismo o tipo de célula serán aceptables solo si se emprenden los pasos necesarios para sellar, descontaminar la superficie o segregar los recipientes.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-xiii	Cada placa o tubo de cultivo deberá identificarse individualmente. La limpieza y desinfección de cada cosa puede ser especialmente difícil y debe recibir atención especial.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-xiv	El equipo que se utilice para el almacenamiento de agentes o productos biológicos debe diseñarse y utilizarse de tal manera que se evite una posible mezcla. Todos los elementos almacenados deben estar clara e inequívocamente etiquetados y guardarse en recipientes sellados. Los elementos como reserva de inóculo de células o microorganismos deben guardarse en recipientes específicos para este fin.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-xv	El equipo que lo requiera, como el que precisa control de temperatura, deberá equiparse con sistemas de registro o de alarma.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-xvi	Para evitar interrupciones, deberá aplicarse un sistema de mantenimiento preventivo, junto con un análisis de la tendencia de los datos registrados.				CRITICO	

2.3.3-2.4.3-xvii	La carga de liofilizadores requiere trabajar en una zona limpia o de contención adecuada. La descarga de los liofilizadores contamina el entorno inmediato. Por lo tanto, en el caso de los liofilizadores de un solo extremo, la sala limpia deberá descontaminarse antes de introducir otro lote fabricado en la zona, a no ser que esta contenga los mismos microorganismos, y los liofilizadores de doble puerta deberán esterilizarse tras cada ciclo a no ser que se abran en una zona limpia.				CRITICO	
2.3.3-2.4.3-xviii	La esterilización de los liofilizadores debe realizarse antes de cada uso, preferiblemente mediante vapor seco presurizado. En caso de utilizarlos en campañas, deberán esterilizarse al menos tras cada campaña.				CRITICO	
	13. MATERIALES					
13.2	¿ Todos los materiales que ingresan a la fábrica son sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución.?				CRITICO	
13.3	¿ Todos los materiales y productos se almacenan en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen.?				CRITICO	
	MATERIAS PRIMAS					
13.4	¿La adquisición de las materias primas involucra a personal que posea conocimientos acerca de los productos y sus proveedores.?				MAYOR	
13.5	¿ Las materias primas son adquiridas solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva, y siempre que sea posible, directamente del productor?.				CRITICO	
13.6	¿En cada envío se revisan los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados y que, en todos los materiales recibidos haya concordancia entre el pedido, la nota de envío y las etiquetas del proveedor?.				CRITICO	
13.7	¿Los contenedores son limpiados y se incluyen los datos correspondientes en las etiquetas.?				CRITICO	
13.8	¿Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto se registra y comunica al departamento de control de calidad para su debida investigación.?				CRITICO	
13.9 -16.9-16.11	¿Se realiza el muestreo, ensayo y autorización por cada lote?				CRITICO	

13.10	¿ Las materias primas del área de almacenamiento son etiquetadas con la siguiente información, como mínimo: -a) nombre y código de referencia, si aplica; b) lote(s) asignado(s) por el proveedor y por el fabricante, si aplica; c) condición de los contenidos (cuarentena, prueba, autorizados, rechazados, devueltos o retirados, por ejemplo); d) fecha de caducidad o fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba.				CRITICO	
13.11	¿Se adoptan procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima?.				CRITICO	
13.11	¿se identifican los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.?				MAYOR	
13.12	¿ Se utilizan exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad y que estén en su tiempo y condiciones de conservación?				CRITICO	
13.13 - 3.14	¿ Las materias primas son expedidas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados, medidos y colocados en envases limpios y adecuadamente etiquetados y se registra esta operación.?				CRITICO	
13.15	¿ Los materiales expedidos para cada lote del producto final se mantienen juntos y estan visiblemente etiquetados como tales.?				CRITICO	
	MATERIALES DE ENVASADO					
13.16 - 13.5 -13.6	¿ La adquisición, manipulación y control de los materiales primarios y de los materiales de envasado impresos se efectua de la misma manera que en el caso de las materias primas.?				CRITICO	
13.17	¿Los materiales de envasado impresos se almacenan en condiciones seguras a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos?				CRITICO	
13.17	¿las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos se almacenan y transportan en contenedores cerrados independientes?				MAYOR	
13.17	¿ Los materiales de envasado se expiden solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.?				MAYOR	
13.18	¿A cada envío o lote de material impreso o de material primario de envasado se le asigna un número especial de referencia o marca de identificación.?				CRITICO	
13.19	¿ Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto es destruido, y se registra el destino que se le asigna.?				CRITICO	

13.20	¿Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de envasado son examinados en ocasión de su envío al departamento de envasado, en lo que respecta a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.?				CRITICO	
PRODUCTOS INTERMEDIOS Y A GRANEL						
13.21	¿Los productos intermedios y a granel son mantenidos en condiciones apropiadas?				CRITICO	
PRODUCTOS ACABADOS/TERMINADOS						
13.23	¿ Los productos acabados se mantienen en cuarentena hasta su liberación por parte de Control de Calidad, después se almacenan como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.?				CRITICO	
MATERIALES/PRODUCTOS RECHAZADOS Y RECUPERADOS						
13.25	¿Los materiales y productos rechazados, son debidamente identificados y almacenados separadamente en áreas restringidas ?				CRITICO	
13.25 -13.26	¿Los productos o materiales son devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o eliminados, de acuerdo a la normativa o legislación vigente.? ¿Cualquiera sea la determinación adoptada, es aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.?				CRITICO	
13.27	¿ Para introducir total o parcialmente partidas de antígenos lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas, del producto, en una etapa determinada de la fabricación, se hace una autorización previa.?				CRITICO	
PRODUCTOS RETIRADOS						
13.29 - 7.8	¿Los productos retirados estan identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino.? ¿La decisión se adopta lo más pronto posible?				CRITICO	
PRODUCTOS DEVUELTOS						

13.30	¿ Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos son eliminados de acuerdo a procedimientos internos y normativa vigente ambiental de cada país ?				CRITICO	
REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO						
13.31	¿ Todos los reactivos y medios de cultivo se registran al recibirse o al prepararse.?				MAYOR	
13.32	¿Los reactivos hechos en el laboratorio se preparan de conformidad con los procedimientos escritos y se etiquetan debidamente, indicando concentración, factor de normalización, tiempo de conservación, fecha en que debe efectuarse la renormalización y condiciones de almacenamiento, con firma y fecha de quien lo preparó?				MAYOR	
13.33	¿ Se aplican tanto controles positivos como negativos, a fin de verificar si los medios de cultivo son apropiados.? ¿El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos es apropiado para la sensibilidad requerida.?				MAYOR	
PATRONES DE REFERENCIA						
13.34	¿ Los patrones o semillas de referencia están disponibles en forma de patrones de referencia oficiales.?				MAYOR	
13.34 - 13.36 - 13.37	¿Los patrones o semillas de referencia preparados por el fabricante son analizados, autorizados y almacenados como patrones de referencia oficiales, en un área segura, de tal forma que no se vea afectada su calidad, bajo la responsabilidad de una persona designada? ¿Se basan en los patrones de referencia oficiales, cuando éstos están disponibles?.				CRITICO	
13.35 - 13.37	¿Los patrones o semillas de referencia oficiales se utilizan sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente, de tal forma que no se vea afectada su calidad?				CRITICO	
MATERIALES DESECHADOS						
13.38	¿Se adoptan las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados hasta su eliminación?¿Los materiales desechados se almacenan en contenedores adecuados y se ubican estratégicamente fuera de los edificios?				MAYOR	

13.38	¿Las sustancias tóxicas y materiales inflamables se almacenan en contenedores de adecuado diseños, separados y cerrados de acuerdo con la legislación nacional de cada país?				CRITICO	
13.39	¿Son recolectados en contenedores adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios, y son eliminados en forma inocua (inactivados, de corresponder) y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes.?¿ No se permite la acumulación de materiales desechados.?				CRITICO	
13.40	¿No se permite que insecticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, material de procesado o productos acabados?				CRITICO	
14. DOCUMENTACIÓN						
14.1-14.2	¿Todos los documentos han sido diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente? Cumplen con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización y relacionan todos los aspectos de las BPM, bioseguridad y bioprotección?				CRITICO	
14.3	¿Los documentos son aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas, se revisan regularmente y se mantienen actualizados?				CRITICO	
14.3-14.5	¿Los documentos se modifican con autorización?¿ Se cuenta con un sistema que impida el uso accidental de documentos modificados?				CRITICO	
14.4	¿Los documentos están redactados en forma ordenada, clara, de fácil verificación, libres de expresiones ambiguas?¿Las copias de los mismos son claras y legibles, no contienen errores originados en el proceso de reproducción?				MAYOR	
14.6 2.03.3 - 3.4 ii	¿Cuándo se ingresan datos en un documento estos son claros, legibles e indelebles; Los documentos cuentan con espacio suficiente para el ingreso de todos los datos solicitados? El registro de los datos se hace en el momento en el que se emprende cada acción y de tal forma que todas las actividades significativas relativas a la fabricación de vacunas sean trazables?				MAYOR	
14.7	¿ La modificación de un documento se encuentra firmada, fechada y permite leer la información original que ha sido modificada y el motivo de la modificación?				MAYOR	
14.8	¿Se mantienen registros de todas las acciones efectuadas y de todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de productos biológicos, incluyendo los referentes a los procedimientos normalizados de operación, por un año como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto acabado?				CRITICO	

14.9	Cuando se registran datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos o por sistemas fotográficos u otros medios, son confiables estos medios? Sólo las personas autorizadas ingresan nuevos datos o modifican los existentes y llevan registro de éstos?				CRITICO	
14.9	¿Se mantienen disponibles en el sistema las fórmulas maestras y los procedimientos normalizados de operación ?				MAYOR	
2.03.3-3.3	¿Se implementan controles adecuados a los documentos electrónicos, como las plantillas, los formularios y los documentos maestros? ¿ Se aplican los controles correspondientes para asegurar la integridad y la autenticidad del registro a lo largo de todo el periodo de retención?				CRITICO	
2.03.3-3.3	¿Se establecen las relaciones y las medidas de control relativas a los documentos maestros, las copias oficiales, la gestión de datos y los registros, tanto en el caso de los sistemas híbridos como en el de los homogéneos?				CRITICO	
	DOCUMENTOS EXIGIDOS					
	ETIQUETAS					
14.10	¿Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos o instalaciones se muestran claras e inequívocas y preparadas de conformidad con el formato establecido por la empresa?				MAYOR	
14.10	¿Se utilizan etiquetas de colores para indicar la condición en que se encuentra el producto?				menor	
14.11	¿Los productos biológicos terminados son identificados mediante la etiqueta exigida en la norma andina vigente ?				CRITICO	
	Especificaciones y procedimientos de prueba					
14.13/ 2.3.3 i	¿Los procedimientos de prueba descritos en los documentos se encuentran validados antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes?				MAYOR	
14.14-14.20	¿ Se establecen especificaciones adecuadamente aprobadas, fechadas y mantenidas por Control de Calidad, incluyendo las pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad, para materias primas, material de envase y productos acabados, y si es necesario para productos intermedios o a granel?				CRITICO	

14.14	¿Se establecen las especificaciones para agua, materias primas y materiales usados en la producción?				CRITICO	
14.17	¿En el laboratorio de control de la calidad se encuentra disponibles los documentos, patrones y otros materiales de referencia?				MAYOR	
	Especificaciones para las materias primas y de envasado					
14.18	Las especificaciones para las materias primas y envases primarios, o para los materiales de envasado impresos, deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de los materiales, incluyendo: el nombre designado (DCI cuando corresponda) y el código de referencia interna; la referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea; normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación.				CRITICO	
14.18	Según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como: -Datos del proveedor y productor original de los materiales; -Una muestra de los materiales impresos; - Instrucciones para el muestreo y las pruebas o una referencia a los procedimientos; -Condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse; -El tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo exámen.				MAYOR	
	Especificaciones para productos intermedios y a granel				CRITICO	
14.20	Los datos obtenidos de los productos intermedios se utilizan en la evaluación del producto final?				CRITICO	
	Especificaciones para productos acabados				CRITICO	
14.21	Las especificaciones para productos acabados Incluyen:-nombre del producto y código de referencia si corresponde; - nombre(s) designado(s) del(los) ingrediente(s) activo(s) y si corresponde, la DCI; -fórmula o una referencia de la fórmula; -descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase;- instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia de esos procedimientos;-normas de calidad y de cantidad, con los límites de aceptabilidad;-condiciones de almacenamiento y precauciones si aplica; -periodo de vida util				CRITICO	
	Fórmula Maestra					
14.22	Existe para cada producto y tamaño de lote a fabricar, una fórmula maestra autorizada				CRITICO	
14.23	¿La fórmula maestra incluye la siguiente información?					

14.23.a	Nombre completo del producto, con el código y referencia del producto, dado en las especificaciones.				CRITICO	
14.23.b	Descripción de la fórmula farmacéutica, dosis, contenido de principio activo y tamaño del lote.				CRITICO	
14.23.c	Lista de todos los materiales a ser utilizados (con nombre genérico cuando sea aplicable) y la cantidad de cada uno. Si la sustancia es exclusiva indicar el nombre y la referencia.				CRITICO	
14.23.d	Las especificaciones esperadas para el producto final, con los límites de aceptación; y las de los productos intermedios relevantes, cuando sea aplicable.				CRITICO	
14.23.e	Descripción de los procesos y localización de los principales equipos a ser utilizados.				CRITICO	
14.23.f	El método o referencia de los métodos utilizados en la preparación crítica de los equipos. Por ejemplo limpieza (especialmente después de la elaboración o cambio de producto), acondicionamiento, calibración, esterilización, etc.				CRITICO	
14.23.g	Descripción detallada paso a paso, de las instrucciones del proceso. (Ejm: chequeo de materiales, pretratamiento, secuencia de la adición de materiales, tiempo de mezclas, temperaturas, etc.)				CRITICO	
14.23.h	Las instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivos límites.				CRITICO	
14.23.i	Cuando sea necesario los requisitos para almacenamiento del producto incluyendo el envase, etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento.				CRITICO	
14.23.j	Las precauciones especiales que deben observarse				CRITICO	
	Instrucciones de envasado					
14.25	¿Se cuenta con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto, que incluya: nombre del producto, forma farmacéutica, contenido de producto en el recipiente final (peso, volumen o número), lista completa de materiales con descripción, cantidades y código o referencia según especificación de cada material de envasado, precauciones, equipos, descripción de la operación de procesado, muestreos, controles en proceso y límites de aceptabilidad. ?				CRITICO	
	Registros del procesado de lotes (BATCH RECORDS)					
14.26	¿Los Batch Records se basan en la fórmula maestra aprobada vigente, se diseñan de tal forma que se eviten los errores de transcripción y se mantienen para cada lote procesado?				CRITICO	

14.27	¿Antes de iniciar una operación de procesado se verifica y se registra que los equipos y el lugar de trabajo estén limpios, libres de productos, documentos, o materiales correspondientes al proceso anterior ?				CRITICO	
14.28	¿Se registran los datos durante el procesado, en el momento en que se lleva a cabo cada acción, con firma y fecha de la persona responsable de las operaciones, que incluyan: nombre del producto, lote, equipos, fecha y hora de inicio y final de las etapas importantes de la producción, iniciales del operador y verificador (cuando aplique) responsables de dichas etapas, resultados de controles en proceso, número de lote y/o de análisis de materias primas usadas (incluyendo si aplica, materiales reprocesados), rendimientos y explicaciones acerca de desviaciones significativas al rendimiento esperado o a problemas especiales, junto con la autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.?				CRITICO	
Registro del envasado de lotes						
14.29	¿Se mantiene un registro del envasado de lotes para cada uno de los lotes o partes de lotes procesados, el cual se basa en las partes pertinentes de las instrucciones de envasado, y el sistema de preparación del mismo tiene por objeto evitar los errores de transcripción??				CRITICO	
14.30	¿Se verifica y se registra que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos anteriores documentos, y materiales que no se requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso, antes de comenzar una operación de envasado?				CRITICO	
14.31	¿ Se registra la siguiente información y se identifica claramente a la persona responsable mediante su firma o contraseña electrónica: nombre del producto, lote y cantidad de material a granel a ser envasado, lote y cantidad de producto acabado que se espera obtener, cantidad real obtenida, conciliación; fecha, hora y responsable de las operaciones de envasado, resultados de los controles en proceso ?				CRITICO	
14.31f	Se registran los detalles de las operaciones de envasado efectuadas (equipos, líneas de envasado utilizadas), instrucciones para dejar producto sin envasar, registro de devolución al área correspondiente de producto que no se haya envasado, notas de cualquier problema especial, autorización escrita en caso de desviación de las instrucciones de envasado				CRITICO	
14.31g	Se dejan, muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de caducidad y cualquier otro dato sobreimpreso.				MAYOR	
14.31i	Se realiza conciliación teniendo en cuenta : cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados en el envasado y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas. ?				CRITICO	

	Procedimientos de operación (normalizados) y registros					
14.32	¿Se dispone de procedimientos operativos estándar y registros normalizados para la recepción de cada envío de materias primas y de materiales primarios y de envasado impresos?				CRITICO	
14.34	¿Existen procedimientos operativos estándar para el etiquetado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, los de envasado, y otros materiales?				CRITICO	
14.35	¿Disponen de procedimientos operativos estándar para cada instrumento y equipo, y se colocan la transcripción escrita de los mismos cerca de dichos instrumentos y equipos?				CRITICO	
14.36-14.37	¿Existen procedimientos operativos estándar para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para tomar las muestras, método y plan de muestreo, equipo a ser empleado, precauciones para evitar la contaminación o deterioro de su calidad, cantidad, subdivisión de la muestra, tipo de recipiente (aséptico o normal), precauciones especiales referente al muestreo de material estéril o nocivo.?				CRITICO	
14.37	Las instrucciones referentes al muestreo incluyen:				INFORMATIVO	
14.38 -14.39 -14.40	¿Existe un procedimiento operativo estándar, que describa el sistema de numeración de lotes, para asegurar que, cada lote de producto intermedio, a granel, o acabado se identifique con un número de lote específico, que no se repitan los números de lotes y que relacione la numeración en las etapas de procesado y envasado ?				CRITICO	
14.41	¿La asignación de números a los lotes se registran inmediatamente, por ejemplo, en un libro diario de operaciones; incluye al menos fecha de asignación, identidad del producto y tamaño del lote.?				CRITICO	
14.42	¿Existen los procedimientos por escrito para los análisis que se efectúan a los materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados? ¿ Se registran las pruebas efectuadas?				CRITICO	
14.43	Los registros de los análisis de materiales o productos incluyen, como mínimo: nombre del material o producto, forma farmacéutica, lote, fabricante o proveedor, fecha de análisis, especificaciones, referencias, resultados de los análisis (observaciones, cálculos), las iniciales de las personas que realizaron los análisis y de quienes verificaron los análisis y los cálculos; indicación clara de autorización o rechazo, con fecha y firma de la persona designada como responsable.				CRITICO	
14.44	¿Existen los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto acabado por la persona autorizada?				CRITICO	

14.46	¿Existen procedimientos operativos estándar, registros de las acciones efectuadas y conclusiones resultantes (si aplica) acerca de: -Ensamblaje de equipos y su comprobación. - Aparatos de análisis y su calibración;-Mantenimiento, limpieza y saneamiento; - Aspectos relativos al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta e higiene; -Control del medio ambiente; -Control de animales e insectos nocivos; -Quejas; -Retiros de productos del mercado; -Devoluciones.				CRITICO	
14.47 - 14.48	¿Se mantienen los registros de uso, de las áreas en que han sido procesados los productos y de los equipos importantes e indispensables y se registran, en orden cronológico, las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza, o reparaciones incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones?				MAYOR	
SEGUNDA PARTE 15. BUENAS PRACTICAS DE PRODUCCION Y CONTROL DE LA CALIDAD.						
15.2	¿Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, se efectúan de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas? ¿Se registran?				CRITICO	
15.3	¿Siempre que sea posible, se evita cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos? En caso de efectuar alguna desviación, ¿ésta se aprueba por escrito por la persona asignada, con participación del departamento de control de la calidad, cuando sea apropiado?				CRITICO	
15.4-14.31 - 15.19	¿Se efectúa el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables?				MAYOR	
15.5	¿No se llevan a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente, en la misma habitación, a menos que no haya riesgo alguno de confusión o contaminación cruzada?				CRITICO	
15.6	¿Durante el procesado todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y cuando sea apropiado, las habitaciones utilizadas se identifican con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material, que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote? ¿Dicha indicación menciona la etapa en que se encuentra la producción?				MAYOR	
15.7	¿El acceso al recinto donde se efectúa la producción, se limita al personal autorizado?				MAYOR	
15.8	¿No se fabrican productos no medicamentosos en las áreas donde se fabrican productos biológicos, o con equipos destinados a la producción de estos?				CRITICO	
15.9	¿ Los controles durante el procesado se realizan mayormente dentro del área de producción? ¿No presentan riesgo alguno para la calidad del producto?				MAYOR	

2.3.4-1.2 viii	No deben realizarse operaciones en distintos productos a la vez ni de manera consecutiva en la misma sala a no ser que el riesgo de mezcla o contaminación cruzada sea insignificante.				MAYOR	
	Prevención de la contaminación cruzada y la contaminación bacteriana en la producción					
15.10	Cuando en la producción se emplean materiales secos, ¿ Se toman precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación?				CRITICO	
15.11	¿Se evita la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto?				CRITICO	
15.12	¿Se evita la contaminación cruzada mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas, como: a- producción en áreas segregadas (para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y ciertas sustancias biológicas), "por campañas" (es decir, con intervalos de tiempo) y limpiezas adecuada entre una y otra producción ?. b- áreas herméticas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire? c- reducción al mínimo de la contaminación causada por recirculación o reingreso de aire no tratado? d-uso de vestimentas apropiadas?.				CRITICO	
15.12e	¿Se emplean procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, para evitar que una limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación? ¿Se llevan a cabo pruebas para verificar si quedan residuos? Se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.				CRITICO	
15.12f	¿Se ha instituido un "sistema cerrado" de producción?				CRITICO	
15.14	¿Las áreas donde se procesan productos susceptibles son sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico?				CRITICO	
2.3.4-1.3 ii	La contaminación cruzada debe evitarse mediante medidas técnicas y organizativas adecuadas, como las siguientes:				CRITICO	
2.3.4-1.3 ii-a	Produciendo en zonas distintas o por campañas (separación temporal) seguida de una limpieza adecuada;				CRITICO	
2.3.4-1.3 ii-b	Proporcionando esclusas y extracción de aire adecuadas;				CRITICO	
2.3.4-1.3 ii-c	Minimizando el riesgo de contaminación causado por la recirculación o re-entrada de aire no tratado o tratado de forma insuficiente; analizando periódicamente el aire;				CRITICO	

2.3.4-1.3 ii-d	Manteniendo la indumentaria protectora dentro de las zonas en las que los productos con riesgo especial de contaminación cruzada se estén procesando;				CRITICO	
2.3.4-1.3 ii-e	Usando procedimientos de limpieza y descontaminación de efectividad conocida, ya que la limpieza inefectiva del equipo es una causa frecuente de contaminación cruzada;				CRITICO	
2.3.4-1.3 ii-f	Usando "sistemas cerrados" de producción;				CRITICO	
2.3.4-1.3 ii-g	Realizando análisis para comprobar si hay residuos y contaminación, y utilizando en el equipo etiquetas que indiquen si se ha limpiado o no				CRITICO	
	Operaciones de procesado: productos intermedios y a granel					
15.15-14.27	¿Antes de iniciar una operación de procesado, se adoptan las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida, productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos que no sean necesarios para la nueva operación?				CRITICO	
15.16	¿Se llevan a cabo y se registran todos los controles durante el procesado y los controles ambientales?				CRITICO	
15.17	¿Se adoptan medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua y gas para los equipos, por ejemplo)? ¿ Los equipos defectuosos se retiran del uso hasta que el defecto haya sido corregido?				CRITICO	
15.17 - 15.18	¿ Los equipos de producción y los recipientes se limpian de conformidad con procedimientos detallados por escrito. ¿Los equipos se guardan limpios y secos? ¿ Se presta especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas?				CRITICO	
15.22	¿Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, estos son controlados diariamente o antes de su empleo en análisis?				CRITICO	
15.24	¿El envasado de un producto no se realiza muy cerca del envasado de otro producto distinto, para reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, de confusiones y de sustituciones?? ¿Se vigila por medios electrónicos?				CRITICO	
15.25	¿Antes de iniciar las operaciones de envasado, se adoptan las medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación? ¿ Se verifica mediante una lista de control apropiada que dichas líneas estén listas y se registra esta operación?				CRITICO	

15.26	¿El nombre y el número del lote del producto que se está manejando se exhibe en cada estación o línea de envasado?				CRITICO	
15.27	¿El etiquetado se efectúa lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre? ¿ Si se demora el etiquetado, se adoptan las medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado?				CRITICO	
15.28	¿Se verifica y se registra si es correcta la impresión (códigos y fechas de caducidad), ya sea que se efectúe independiente o como parte del proceso de envasado? Si se efectúa manualmente, se verifica a intervalos regulares?				CRITICO	
15.29	¿Se presta especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas, cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado y en operaciones de envasado manual y se verifica que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas u otros aparatos similares están funcionando correctamente? . ¿ Se utiliza las etiquetas dispensadas en rollos, antes que las sueltas?				CRITICO	
15.30	¿ La información impresa o estampada en los materiales de envasado es clara y no se borra o desprende con facilidad?				CRITICO	
15.31	¿El control de los productos en la línea de producción incluye como mínimo la verificación de los siguientes aspectos: a- apariencia general de los envases apropiada; b- envases completos; c- productos y materiales de envasado correctos; d-sobreimpresión hecha debidamente; e- muestras recogidas de la línea de envasado son devueltas. ?				CRITICO	
15.34	¿Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se sigue un procedimiento escrito?				CRITICO	
	Buenas prácticas en el control de la calidad					
16.1 - 3.2g	¿El uso de materiales y despacho de productos para su venta o provisión es autorizado una vez se ha establecido que su calidad es satisfactoria?				CRITICO	
16.1	¿Además de las operaciones de laboratorio, el control de calidad está involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto?				MAYOR	
16.2	¿En todas las pruebas se cumplen las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto, y el resultado es verificado por el supervisor antes de que el material o producto sea autorizado o rechazado?				CRITICO	
16.3	¿ Las muestras son representativas de los lotes de material de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado?				CRITICO	

16.5	¿El muestreo se lleva a cabo de tal forma que evite la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo? ¿ Estan limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales?				CRITICO	
16.5	¿Se toman las precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes?				CRITICO	
16.6	¿ Los equipos empleados en el muestreo se limpian y se esterilizan, antes y después de cada uso y se almacenan en forma separada de los demás equipos de laboratorio?				CRITICO	
16.7	Cada contenedor de muestra tiene una etiqueta que indique: nombre del material sometido a muestreo; número del lote; número del contenedor de donde se ha recogido la muestra; firma de la persona que ha recogido la muestra; y fecha del muestreo.				MAYOR	
	Materias primas y de envasado					
16.8	Antes de autorizar el uso de materias primas o de envasado, el jefe de control de la calidad se cerciora de que se ha comprobado que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza, y otros indicadores de la calidad.				CRITICO	
16.10	¿Cada lote de materiales de envasado impresos se examina inmediatamente después de su recepción?. De cada contenedor de materia prima , una muestra proveniente de dicho contenedor se somete a prueba?				MAYOR	
16.11	En reemplazo de las pruebas efectuadas por el fabricante, se acepta un certificado de análisis original , no fotocopia, suministrados por el proveedor ?				CRITICO	
16.11	¿Antes de aceptar los certificados de análisis originales suministrados por el proveedor, éste ha establecido la confiabilidad de dichos análisis , mediante una auditoría in situ de la capacidad del proveedor y mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor ?				CRITICO	
16.11	¿Los certificados de análisis suministrados por el proveedor contienen la siguiente información: a-Identificación del proveedor, firma de funcionario competente y declaración de la idoneidad del primero; b-Nombre y número de lote del material sometido a prueba; c-Indicación de las especificaciones y métodos empleados; d-Indicación de los resultados en las pruebas y fecha de las mismas.?				CRITICO	
2.3.4-1.5 i	La capacidad de los medios de cultivo de permitir el crecimiento deseado y su efectividad deben validarse adecuadamente con antelación.				CRITICO	
2.3.4-1.5 ii	Los medios deben esterilizarse in situ o en el momento de su fabricación. El vapor presurizado es el método de elección. Los gases, los medios, los ácidos, las bases y los agentes antiespumantes u otros materiales que se introduzcan en los biorreactores deben ser estériles.				CRITICO	

2.3.4-1.6 iii	Se asegura la identidad, pureza, inocuidad y eficacia de los lotes de inóculo (semillas) y de los bancos de célula				CRITICO	
2.3.4-1.6 iv	El establecimiento del lote de siembra y del banco de células deben realizarse en un entorno adecuado para proteger el lote de siembra y el banco de células y, si resulta aplicable, el personal que lo manipule y el medio externo. El lote primario o el banco de células deben consistir en un solo lote uniforme o una serie que se hayan mezclado y envasado en recipientes en forma de un solo lote o serie.				CRITICO	
2.3.4-1.6.4 i	Los huevos embrionados también suelen utilizarse en la producción de productos biológicos. Deben derivar de parvadas de pollos SPF en las que se hayan realizado controles intensivos para descartar agentes infecciosos y que no hayan sido vacunadas; o, cuando esté justificado (por ejemplo, en el caso de la producción de ciertas vacunas inactivadas), y de acuerdo con la autorización de comercialización, de parvadas de pollos sanos. La vía de inoculación del huevo y la elección del tipo de huevos con los que se trabajará dependen del microorganismo que se vaya a propagar. Los organismos reguladores podría tener requisitos relativos al origen de los huevos, así como exigir determinadas pruebas a los productos cultivados en dichos huevos como requisito para la puesta en circulación del producto.				CRITICO	
	Control durante el procesado.					
16.12	¿ Se mantiene registros de los controles efectuados durante el procesado, los cuales formarán parte de los registros de los lotes? (veáse la sección 15.2)				CRITICO	
2.3.4-2.3.3 iv	Todos los controles y procedimientos realizados durante el proceso deben llevarse a cabo según los métodos autorizados por el departamento de control de calidad y los resultados deben registrarse.				CRITICO	
	Productos acabados					
16.13 / 2.3.4-2.4.1 i	¿Antes de la autorización de cada lote de productos biológicos, se determina debidamente en el laboratorio que dicho lote esta conforme o cumple con las especificaciones establecidas para los productos acabados en cuanto a pureza, inocuidad y potencia, asi como cualquier otra prueba que se encuentre en las especificaciones del producto?				CRITICO	
16.14	¿Los productos que no cumplen con las especificaciones establecidas o a los criterios de calidad pertinentes son rechazados?				CRITICO	
	Examen de los registros de producción					

16.15	¿Los registros de producción y control son examinados y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, se somete a una investigación completa que se extiende a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia? Se registra por escrito la investigación, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento?				CRITICO	
16.16	¿Las muestras recogidas de cada lote de producto acabado son retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de caducidad y mantenidas en su envasado final y almacenadas en las condiciones recomendadas?				CRITICO	
16.16	¿Las muestras de materias primas activas se retienen por un año mínimo después de la fecha de caducidad del correspondiente producto acabado?				MAYOR	
16.16	¿Siempre que su estabilidad lo permita, otras materias primas (salvo los disolventes, gases, y agua) se retienen por un mínimo de dos años?				MAYOR	
16.16	¿La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos es suficiente para que éstos puedan ser sometidos a dos nuevos exámenes completos, como mínimo?				CRITICO	
	Estudios de estabilidad					
16.17	¿El departamento de control de la calidad lleva a cabo una evaluación de los productos biológicos acabados, y cuando fuere necesario, de los materiales de partida y productos intermedios?				CRITICO	
16.18	¿El departamento de control de la calidad establece las fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad por envejecimiento natural ?				CRITICO	
16.20	¿La estabilidad se determina antes de la comercialización, y también después de cualquier cambio significativo de los procesos, equipos, materiales de envasado, etc.?				CRITICO	
	Tercera parte 17. PAUTAS COMPLEMENTARIAS Y DE APOYO					
	Productos biológicos estériles					

17.1	¿La fabricación de vacunas se lleva a cabo en áreas limpias a las cuales solo puede accederse a través de esclusas para personal o para equipos y materiales, las cuales se mantienen de conformidad con normas apropiadas de limpieza, y se suministra solamente aire que ha pasado por filtros de comprobada eficiencia?				CRITICO																							
17.1	¿El ingreso se efectua a través de cierres de aire herméticos, tanto para el personal como para los materiales?				CRITICO																							
17.2	¿Las diversas operaciones de preparación de componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado, y esterilización se llevan a cabo en zonas separadas dentro del área limpia?				CRITICO																							
17.3	¿Se clasifican Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles según las características exigidas del aire, en grados A, B, C, y D (véase el Cuadro 1)?				CRITICO																							
	<p>Cuadro 1 Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grado</th> <th colspan="2">Máximo n° de partícula permitidas por m²</th> <th rowspan="2">Máximo n° de microorganismos viables por m²</th> </tr> <tr> <th>0.5 – 5.0 µm</th> <th>> 5 µm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A (Estación de corriente de aire laminar)</td> <td>3.500</td> <td>ninguna</td> <td>menos de 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3.500</td> <td>ninguna</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>350.000</td> <td>2.000</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3.500.000</td> <td>20.000</td> <td>500</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Para alcanzar los grados de aire B, C y D el número de cambios de aire debe ser generalmente más alto que 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire particulado de alta eficacia (HEPA).</p> <p>* Los valores bajos para los contaminantes son confiables solamente cuando se recoge un elevado número de muestras de aire.</p> <p>* La orientación dada con respecto al número máximo de partículas permitido corresponde aproximadamente al Patrón Federal de Estados Unidos 209 E (1992), como sigue: Clase 100 (grados A y B), clase 10.000 (grado C), y clase 100.000 (grado D).</p> <p>Tal vez no siempre sea posible demostrar que se ha cumplido con un patrón determinado del aire al punto de llenado durante el proceso de llenado, debido a que del producto mismo se generan partículas o pequeñas gotas.</p>	Grado	Máximo n° de partícula permitidas por m ²		Máximo n° de microorganismos viables por m ²	0.5 – 5.0 µm	> 5 µm	A (Estación de corriente de aire laminar)	3.500	ninguna	menos de 1	B	3.500	ninguna	5	C	350.000	2.000	100	D	3.500.000	20.000	500					
Grado	Máximo n° de partícula permitidas por m ²		Máximo n° de microorganismos viables por m ²																									
	0.5 – 5.0 µm	> 5 µm																										
A (Estación de corriente de aire laminar)	3.500	ninguna	menos de 1																									
B	3.500	ninguna	5																									
C	350.000	2.000	100																									
D	3.500.000	20.000	500																									
17.4	¿Cuando el producto se expone al ambiente, las condiciones particuladas y microbianas indicadas en el Cuadro 1 se mantienen en la zona inmediatamente vecina al producto?				CRITICO																							

17.4	¿Estas condiciones se mantienen también en todo el entorno del producto si el personal no está presente en el área de procesamiento, y si las condiciones se deterioran por cualquier razón? ¿Es posible volver a las condiciones recomendadas después de transcurrido un breve periodo de "limpieza"?				CRITICO	
17.4	¿Se emplea tecnología de protección absoluta (aisladores) y de sistemas automatizados para reducir al mínimo la intervención humana en las áreas de procesamiento para mantener la esterilidad de los productos fabricados?				CRITICO	
17.4	¿ Cuando se emplean dichas técnicas, se mantienen vigentes las recomendaciones referidas a la calidad del aire y su control, con una interpretación apropiada de los términos "sitio de trabajo" y "ambiente"?				CRITICO	
	Fabricación de preparaciones estériles					
	Productos esterilizados en forma terminal					
17.5	¿Qué tipo de esterilización usa? Terminal ____ Filtración ____ Materiales de partida estériles y en forma aséptica__				INFORMATIVO	
17.5.1	¿ Las soluciones se preparan en un ambiente de grado C, con el objeto de obtener conteos microbianos y particulados bajos, aptos para filtración y esterilización inmediatas?				CRITICO	
17.5.1	¿Las soluciones se preparan en ambientes de grado D, siempre que se hayan tomado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de frascos cerrados?				CRITICO	
17.5.1	¿El llenado de la preparaciones parenterales se efectúa en una estación de trabajo de corriente de aire laminar (grado A), en un ambiente de grado C?				CRITICO	
2.3.5-5 i	Tras el lavado, los componentes deben manipularse en un entorno calificado como mínimo de Grado D. La manipulación de materiales de partida y componentes estériles, a no ser que en fases posteriores del proceso se vayan a someter a una esterilización o filtración a través de un filtro que retenga microorganismos, debe realizarse en un entorno de Grado A con un fondo de Grado B.				CRITICO	
2.3.5-5.ii	La preparación de soluciones que vayan a someterse a un filtrado esterilizante a lo largo del proceso deben realizarse en un entorno de Grado C; si no van a filtrarse, los productos y materiales deben prepararse en un entorno de Grado A con un fondo de Grado B.				CRITICO	
2.3.5-5.iii	La manipulación y envasado de productos preparados de forma aséptica debe realizarse en un entorno de Grado A con un fondo de Grado B.				CRITICO	

2.3.5-5.iv	Antes de terminar la aplicación de tapones, la transferencia de recipientes parcialmente cerrados, como los que se usan en la liofilización, debe realizarse en un entorno de Grado A con fondo de Grado B o en bandejas de transferencia selladas en un entorno de Grado B.				CRITICO	
	Personal				CRITICO	
17.6	¿Durante los procesos asépticos sólo el número mínimo necesario de personal, esta presente en las áreas limpias? ¿Se efectúan las inspecciones y los controles desde fuera de las áreas respectivas?				CRITICO	
17.7	¿Se capacita regularmente a todos los empleados (incluyendo personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en áreas limpias, en temas relacionados con la fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología?				CRITICO	
17.7	¿En caso de ser necesario, se supervisan cuidadosamente el ingreso a las áreas de personas extrañas que no hayan recibido dicha capacitación (personal de construcción o mantenimiento contratado afuera)?				CRITICO	
17.8	¿Se cuenta con procedimientos rigurosos y claramente definidos de descontaminación para el personal que haya estado involucrado en el procesado de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los usados en el presente proceso de fabricación?				CRITICO	
17.9	¿Se mantienen elevados niveles de higiene y limpieza personal, y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles reciben instrucciones acerca de la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar desprendimiento de un número anormal de contaminantes, o de contaminantes de diversos tipos?				CRITICO	
17.9	¿Se efectúan exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones?				CRITICO	
17.9	¿Está designada una persona competente responsable de decidir acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de peligro microbiológico?				CRITICO	
17.10	¿Ingresan personas a las áreas limpias vistiendo ropa de calle y el personal que ingresa a los cambiadores viste ropas protectoras de uso en la empresa? ¿Se siguen los procedimientos escritos con respecto al cambio de ropas y el aseo personal?				CRITICO	
17.11	El tipo de ropas y la calidad de las mismas deben conformarse al tipo de proceso de fabricación y de lugar de trabajo, y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.				CRITICO	

17.12	No está permitido que las personas que ingresan en las áreas limpias usen, reloj, pulsera, ni joyas, como tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas.				CRITICO	
17.13	¿La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo es acorde al grado del aire del área respectiva dependiendo de cada grado de aire?:				CRITICO	
17.13	<i>Grado D:</i> El cabello, y cuando corresponda, la barba se cubren, uñas cortadas; se usan ropas de protección y calzados o cubrecalzados apropiados; se adoptan medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera del área limpia.?				CRITICO	
17.13	<i>Grado C:</i> El cabello, y cuando corresponda, la barba se cubren; se usan trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, y calzados o cubrecalzados apropiados; de la vestimenta empleada no se desprende fibra o partícula alguna.?				CRITICO	
17.13	<i>Grados A y B:</i> un cobertor de cabeza cubre totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicho cobertor se mete dentro del cuello del traje; se usa una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; se usan guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén recubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones se meten dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas se meten dentro de los guantes; de la vestimenta empleada no debe desprenderse fibra o partícula alguna, y ella debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.				CRITICO	
17.15	¿Las operaciones de lavado y esterilización de la ropa se efectúan de conformidad con procedimientos operativos normalizados?				CRITICO	
	Instalaciones					
17.16	¿ Todas las instalaciones estan diseñadas de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control? ¿El diseño de las áreas de grado B permite que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior?				MAYOR	
17.17	¿Todas las superficies expuestas de las áreas limpias son suaves, impermeables y sin grietas, para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos? ¿Permiten la aplicación constante de sustancias limpiadoras y desinfectantes, donde sea apropiado?				CRITICO	
17.18	¿Las instalaciones estan diseñadas para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no hay lugares que no puedan limpiarse (no hay puertas corredizas por ejemplo), tienen un mínimo número de repisas, estantes, anaqueles, y equipos?				CRITICO	
17.19	¿En caso de existir cielorrasos falsos, éstos se cierran herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre?				CRITICO	

17.20	¿En la instalación de tuberías y ductos no hay huecos difíciles de limpiar?				CRITICO	
17.21	Se excluyen de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas la instalación de sumideros y drenajes? Donde hay necesidad de instalar sumideros y drenajes se diseñan, ubican y mantienen de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana-cuentan con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el sobreflujo?				CRITICO	
17.22	¿Las habitaciones destinadas al cambio de vestimenta estan diseñadas como esclusas de aire, son independientes para la entrada y la salida de las áreas limpias y se limpian eficientemente con descargas de aire filtrado				CRITICO	
17.22	¿Las instalaciones para el lavado de las manos estan ubicadas solamente en las salas de cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos?				CRITICO	
17.23	¿ Las esclusas de aire se abren simultáneamente? ¿Se cuenta con un sistema de cierre interbloqueado y con un sistema de alarma visual y/o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez?				CRITICO	
	LABORATORIOS BÁSICOS - NIVEL DE BIOSEGURIDAD 1 Y 2					
17.24	El laboratorio cuenta con símbolo y signo internacional de peligro biológico, ubicado en las puertas de los locales donde se manipulen microorganismos del grupo de riesgo 2 o superior.				MAYOR	
17.25	Ingresa a las zonas de trabajo del laboratorio solo el personal autorizado?.				MAYOR	
17.26	Las puertas del laboratorio cuentan con sistema que las mantiene cerradas?				CRITICA	
17.27	Los pasantes y personal deberán ser capacitados en bioseguridad y deberán firmar un documento de responsabilidad y confidencialidad antes de iniciar las prácticas en el laboratorio				CRITICA	
	DISEÑO DE LABORATORIOS DE LOS NIVELES DE BIOSEGURIDAD 1 Y 2					
17.28	Se dispone de espacio suficiente para realizar el trabajo de laboratorio en condiciones de seguridad y para la limpieza y el mantenimiento.				CRITICO	
17.29	Las paredes, los techos y los suelos son lisos, fáciles de limpiar, impermeables a los líquidos y resistentes a los productos químicos y desinfectantes normalmente utilizados en el laboratorio. Los suelos son antideslizantes.				CRITICO	
17.30	Las superficies de trabajo son impermeables y resistentes a desinfectantes, ácidos, álcalis, disolventes orgánicos y calor moderado.				CRITICO	
17.31	La iluminación es adecuada y debidamente protegida para todas las actividades.				CRITICO	

17.32	Cuenta con espacio e instalaciones para la manipulación y el almacenamiento seguro de disolventes, material radiactivo y gases comprimidos y licuados.				CRITICO	
17.33	Cuenta con locales para guardar la ropa de calle y los objetos personales, fuera de las zonas de trabajo del laboratorio				CRITICO	
17.34	Las zonas para comer y beber y para descansar se encuentran fuera de las zonas de trabajo del laboratorio				CRITICO	
17.35	Cuenta el laboratorio con lavabos con agua corriente en cada sala, de preferencia cerca de la salida.				CRITICO	
17.36	El nivel de bioseguridad 2 dispone de un autoclave u otro medio de descontaminación próximo al laboratorio.				CRITICO	
17.37	Cuenta con sistemas de seguridad y medios de protección contra incendios y emergencias eléctricas, así como duchas para casos de urgencia y medios para el lavado de los ojos.				CRITICO	
17.38	Cuenta con sala identificada de primeros auxilios, equipados y de fácil acceso				CRITICO	
17.39	Cuenta con un suministro regular de agua de buena calidad. No debe haber ninguna conexión entre las conducciones de agua destinada al laboratorio (purificada o WFI) y las del agua de bebida. El sistema de abastecimiento público de agua estará protegido contra el reflujo por un dispositivo adecuado.				CRITICO	
17.40	Se dispone de un suministro de electricidad seguro y de suficiente capacidad, así como de un sistema de iluminación de emergencia que permita salir del laboratorio en condiciones de seguridad.				CRITICO	
	LABORATORIOS BÁSICOS - NIVEL DE BIOSEGURIDAD 3					
17.41	Se encuentra separado el laboratorio de las zonas del edificio para circular con restricciones.				CRITICO	
17.42	El vestíbulo cuenta con una zona para separar la ropa limpia de la sucia y debe contar con una ducha.				CRITICO	
17.43	Las dobles puertas de acceso al laboratorio son de cierre automático y se dispone de un mecanismo de interbloqueo, de modo que sólo una de ellas esté abierta al mismo tiempo. Para uso en caso de emergencia es necesario colocar una mampara que se pueda romper.				CRITICO	
17.44	Las superficies de las paredes, suelos y techos son impermeables y fáciles de limpiar.				CRITICO	
17.45	Las ventanas se encuentran cerradas herméticamente y deben llevar cristales resistentes a la rotura.				CRITICO	
17.46	Cuenta con un lavabo que no necesite ser accionado con la mano en las inmediaciones de todas las puertas de salida del laboratorio.				CRITICO	

17.47	Dispone de un sistema de ventilación que establece un flujo direccional hacia el laboratorio.				CRITICO	
17.48	Cuenta con la instalación de un dispositivo de vigilancia visual, con o sin alarma, para que el personal pueda comprobar en todo momento que la corriente de aire circula en el sentido deseado.				CRITICO	
17.49	El sistema de ventilación del edificio se encuentra construido de modo que el aire del laboratorio de contención – nivel de bioseguridad 3 no se dirija a otras zonas del edificio.				CRITICO	
17.50	Cuenta con un sistema HVAC, con filtros HEPA (recogedor de partículas de alta eficiencia) para que el aire pueda ser filtrado. Debe estar validado.				CRITICO	
17.51	Los filtros HEPA (recogedor de partículas de alta eficiencia) cuentan con una instalación de modo que permita la descontaminación con gases y la realización de pruebas.				CRITICO	
17.52	Las cabinas de seguridad biológica CSB se encuentran alejadas de las zonas de paso y de los lugares de cruce de corrientes procedentes de puertas y sistemas de ventilación.				CRITICO	
17.53	Dentro del laboratorio de contención existe una autoclave de doble puerta para descontaminar y retirar el material de desecho infectado.				CRITICO	
17.54	El sistema de abastecimiento de agua se encuentra dotado de dispositivos contra el reflujo.				CRITICO	
17.55	Se encuentra documentado el diseño de las instalaciones y los procedimientos de trabajo del laboratorio de contención – nivel de bioseguridad 3.				CRITICO	
	LABORATORIO DE CONTENCIÓN MÁXIMA- NIVEL DE BIOSEGURIDAD 4 - DISEÑO E INSTALACIONES DEL LABORATORIO (Los requisitos del laboratorio de contención – nivel de bioseguridad 3 se aplican también a los laboratorios de contención máxima – nivel de bioseguridad 4, con la adición de los siguientes:)					
17.56	El Laboratorio cuenta con una sola cabina de seguridad biológica CSB de clase III.				CRITICO	
17.57	Se exige el paso a través de un mínimo de dos puertas antes de acceder a la sala que contiene la cabina de seguridad biológica CSB de clase III (sala de la cámara).				CRITICO	
17.58	Cuenta con ducha el personal, con vestuarios interior y exterior.				CRITICO	
17.59	Los utensilios y materiales que no ingresan en la sala de la cámara a través de la zona de vestuario se introducen por una autoclave o una cámara de fumigación de doble puerta. Una vez debidamente cerrada la puerta exterior, el personal que se encuentra dentro del laboratorio puede abrir la puerta interior para recoger los materiales.				CRITICO	
17.60	Las puertas de la autoclave o la cámara de fumigación están diseñadas de tal modo que la puerta exterior no pueda abrirse a menos que la autoclave haya completado un ciclo de esterilización o la cámara de fumigación haya sido descontaminada.				CRITICO	

17.61	El Laboratorio esta diseñado para trabajar con trajes especiales.				CRITICO	
17.62	Las salas del laboratorio están dispuestas de tal manera que se dirige al personal a través de las zonas de vestuario y descontaminación antes de entrar en las zonas donde se manipula el material infeccioso.				CRITICO	
17.63	Existe una ducha de descontaminación de trajes, que será utilizada por el personal antes de abandonar la zona de contención del laboratorio.				CRITICO	
17.64	Cuenta con otra ducha el personal con vestuarios interior y exterior. El traje especial será de una pieza, dotado de presión positiva y con suministro de aire filtrado por HEPA (recogedor de partículas de alta eficiencia).				CRITICO	
17.65	El aire del traje será suministrado por un sistema que tenga una capacidad redundante del 100% con una fuente de aire independiente, para utilizarla en caso de emergencia.				CRITICO	
17.66	La entrada en la zona del laboratorio destinada al trabajo con trajes especiales se realiza por una cámara dotada de puertas de cierre hermético.				CRITICO	
17.67	El laboratorio dispone de un sistema apropiado de alarma que el personal pueda utilizar en caso de fallo del sistema mecánico o de aire.				CRITICO	
	ACCESO CONTROLADO					
17.68	El laboratorio de contención máxima – nivel de bioseguridad 4, se encuentra situado en un edificio independiente o en una zona claramente delimitada en el interior de un edificio protegido.				CRITICO	
17.69	La entrada y la salida del personal y de los suministros se realizan a través de cámaras de cierre hermético o sistemas de caja de paso.				CRITICO	
17.70	Al entrar, el personal se muda por completo de ropa y al salir se duchará antes de volver a ponerse la ropa de calle.				CRITICO	
	ANIMALARIOS					
	Animalarios – nivel de bioseguridad 1 (animales que son inoculados deliberadamente con agentes del grupo de riesgo 1.)					
17.71	Existe una autorización especial y registro para el acceso a las instalaciones que alberguen animales				CRITICO	
17.72	Cuenta con políticas, procedimientos y protocolos para todas las operaciones así como para el acceso al animalario.				CRITICO	

17.73	Cuenta con técnicas microbiológicas apropiadas para las actividades a desarrollar.				CRITICO	
17.74	Cuenta con un programa apropiado de vigilancia médica para el personal y se preparará y adoptará un manual de seguridad de las operaciones.				CRITICO	
	Animalarios – nivel de bioseguridad 2 (Animales a los que se inoculan deliberadamente microorganismos del grupo de riesgo 2)					
17.75	Se debe cumplir todos los requisitos de los animalarios del nivel 1.				CRITICO	
17.76	Cuenta con señales de advertencia de peligro biológico en las puertas y otros lugares apropiados.				CRITICO	
17.77	El local está diseñado de modo que sea fácil de limpiar y mantener.				CRITICO	
17.78	Las puertas se abren hacia dentro y se cierran solas				CRITICO	
17.79	La calefacción, ventilación y la iluminación son apropiadas.				CRITICO	
17.80	Cuenta con ventilación mecánica y el flujo de aire se dirige hacia dentro.				CRITICO	
17.81	Se encuentra limitado el acceso a las personas autorizadas.				CRITICO	
17.82	No se admitirá ningún animal distinto de los utilizados con fines experimentales.				CRITICO	
17.83	Cuenta con un programa de lucha contra artrópodos y roedores.				CRITICO	
17.84	Las ventanas se encuentran seguras e irrompibles.				CRITICO	
17.85	Las superficies de trabajo son descontaminadas con desinfectantes eficaces después del trabajo.				CRITICO	
17.86	Cuenta con cabinas de seguridad biológica CSB (clase I o II) o jaulas aislantes con suministro especial de aire y evacuación de aire a través de filtros HEPA (recogedor de partículas de alta eficiencia) para aquellas tareas que puedan producir aerosoles.				CRITICO	
17.87	Se dispone de una autoclave in situ o cerca del animalario.				CRITICO	
17.88	El material de los lechos de los animales se elimina de modo que se reduzca al mínimo la producción de aerosoles y polvo.				CRITICO	
17.89	Todos los materiales de desecho y de los lechos deben descontaminarse antes de ser eliminados.				CRITICO	
17.90	Se restringirá en lo posible el uso de instrumentos punzantes o cortantes. Éstos se recogerán siempre en recipientes resistentes y a prueba de perforación, provistos de tapa, y serán tratados como material infeccioso.				CRITICO	
17.91	El material destinado al tratamiento con autoclave o a la incineración se transporta sin riesgo en recipientes cerrados.				CRITICO	

17.92	Las jaulas de los animales se descontaminan después de su uso.				CRITICO	
17.93	Los cadáveres de los animales son incinerados y su disposición se hace de acuerdo a las normativas ambientales vigentes.				CRITICO	
17.94	En el local se utilizará ropa y equipo de protección, que se retira a la salida.				CRITICO	
17.95	Se instalarán lavabos y el personal se lava las manos antes de salir del animalario.				CRITICO	
17.96	Todas las lesiones, por leves que sean, deben ser tratadas de forma apropiada, notificadas y registradas.				CRITICO	
17.97	Está prohibido comer, beber, fumar y aplicar cosméticos dentro del animalario.				CRITICO	
17.98	El personal en general recibe capacitación apropiada.				CRITICO	
17.99	Cuenta con registro de las capacitaciones realizadas al personal.				CRITICO	
	Animalarios – nivel de bioseguridad 3 (con animales que son inoculados deliberadamente con agentes incluidos en el grupo de riesgo 3)					
17.100	Todos los sistemas, prácticas y procedimientos son revisados y certificados una vez al año.				CRITICO	
17.101	Debe cumplir con todos los requisitos correspondientes a los animalarios de los niveles de bioseguridad 1 y 2.				CRITICO	
17.102	El acceso esta estrictamente controlado.				CRITICO	
17.103	El animalario esta separado de otros locales del laboratorio y destinados a animales por dos puertas que formen un vestíbulo o antesala.				CRITICO	
17.104	En el vestíbulo cuentan con lavabos.				CRITICO	
17.105	En el vestíbulo cuenta con duchas.				CRITICO	
17.106	Cuenta con un sistema de ventilación mecánica que asegure un flujo continuo de aire en todos los locales. El aire de salida pasa por filtros HEPA (recogedor de partículas de alta eficiencia) antes de ser evacuado a la atmósfera sin ningún tipo de recirculación. El sistema esta diseñado de tal modo que impida el flujo de retorno accidental y que haya una presión				CRITICO	
17.107	Se dispone de una autoclave situada en un lugar cómodo respecto del alojamiento de los animales y donde el riesgo biológico esté contenido.				CRITICO	
17.108	Los residuos infecciosos se tratan en el autoclave antes de trasladarlos a otros lugares de la instalación.				CRITICO	
17.109	Se dispone de un incinerador de fácil acceso en la instalación.				CRITICO	

17.110	Los animales infectados con microorganismos del grupo de riesgo 3 estan alojados en jaulas aisladas o en locales con salidas de ventilación situadas detrás de las jaulas.				CRITICO	
17.111	Los lechos de los animales tendrán el mínimo polvo que sea posible.				CRITICO	
17.112	Toda la ropa protectora debe ser descontaminada antes de enviarla a la lavandería.				CRITICO	
17.113	Las ventanas estan herméticamente cerradas y son resistentes a la rotura.				CRITICO	
17.114	El personal debe estar inmunizado.				CRITICO	
	Animalarios – nivel de bioseguridad 4					
17.115	Se deben cumplir con todos los requisitos de los animalarios de los niveles de bioseguridad 1, 2 y 3.				CRITICO	
17.116	Se encuentra el acceso estrictamente controlado, sólo el personal con autorización por parte del director del animalario podrá ingresar.				CRITICO	
17.117	No debe trabajar ninguna persona sola, se debe aplicar la regla de las dos personas.				CRITICO	
17.118	El personal debe haber recibido el máximo nivel posible de formación en microbiología y estará familiarizado con los riesgos que entraña su trabajo y las precauciones necesarias.				CRITICO	
17.119	Las zonas en las que se alojen los animales infectados con agentes del grupo de riesgo 4 deben mantener los criterios de contención descritos y aplicados en los laboratorios de contención máxima – nivel de bioseguridad 4.				CRITICO	
17.120	Se entrará en la instalación por un vestíbulo de cierre hermético cuya parte limpia estará separada de la parte restringida por las instalaciones de cambio de ropa y duchas.				CRITICO	
17.121	El personal deberá quitarse la ropa de calle al entrar y ponerse ropa protectora especial. Después del trabajo se quitará la ropa, la separará para ser tratada en autoclave, y se duchará antes de salir.				CRITICO	
17.122	La instalación debe estar ventilada por un sistema HVAC con filtros HEPA (recogedor de partículas de alta eficiencia) , que asegure una presión negativa (flujo de aire hacia el interior).				CRITICO	
17.123	El sistema de ventilación debe estar diseñado de modo que impida el flujo de retorno y la presurización positiva.				CRITICO	

17.124	Para el intercambio de materiales se dispone de una autoclave de doble puerta con el extremo limpio situado en una sala exterior a las salas de contención.				CRITICO	
17.125	Para el intercambio de materiales que no puedan ser tratados en la autoclave se dispone de una caja de paso con cierre hermético cuyo extremo limpio estará situado fuera de salas de contención.				CRITICO	
17.126	Las manipulaciones de animales infectados con agentes del grupo de riesgo 4, se realizan en condiciones de contención máxima-nivel de bioseguridad 4.				CRITICO	
17.127	Todos los animales estan alojados en aisladores.				CRITICO	
17.128	Todos los desechos y el material de los lechos de los animales se tratan en la autoclave antes de sacarlos del animalario.				CRITICO	
17.129	El personal se somete a una vigilancia médica continua.				CRITICO	
	Cuenta con un suministro fiable y adecuado de gas.					
17.24	¿Se cuenta con instalaciones de descontaminación y de tratamiento del aire que sale de area limpia, cuando sea necesario?				CRITICO	
17.25	¿Se demuestra que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación, que no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas, u operaciones que generan partículas, hacia un área de mayor riesgo para los productos??				CRITICO	
17.26	¿ Se tiene instalado un indicador de diferencial de presión de aire entre una y otra área y se lleva registro regularmente?. Se tiene un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro del aire?				CRITICO	
17.27	¿Esta restringido el acceso innecesario a las áreas muy importantes de llenado, como por ejemplo en las zonas de llenado de grado A, donde podrían colocarse barreras para el efecto?				CRITICO	
17.28	¿Se restringe el paso de una correa o banda transportadora a través de una partición colocada entre un área de grado B y un área de procesado de menor grado de esterilidad, a menos que se someta a esterilización continua (en un túnel de esterilización, por ejemplo)?				CRITICO	
17.29	¿ Para el procesado de productos estériles se escogen los equipos que pueden ser esterilizados eficientemente por medio de vapor, calor seco u otros métodos?				CRITICO	
17.30	¿ El montaje y el mantenimiento de los equipos para las operaciones, mantenimiento y reparaciones, pueden llevarse a cabo, en lo posible, fuera del área estéril?				MAYOR	

17.30	¿Los equipos que necesitan ser desmantelados para su mantenimiento son nuevamente esterilizados después del reensamblaje, si ésto es viable?				CRITICO	
	Saneamiento					
17.34	¿ Se realiza el saneamiento de las áreas limpias en forma completa y con frecuencia, de conformidad con un POE y plan escrito aprobado por el departamento de control de la calidad?				CRITICO	
17.34	¿ Si se emplean desinfectantes, se usan más de un tipo, cambiándolos periódicamente?				CRITICO	
17.34	¿Se efectúan controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes?				CRITICO	
17.34	¿No se sustituye la desinfección química por la luz ultravioleta por su limitada eficacia?				CRITICO	
17.35	¿ Los desinfectantes y detergentes se controlan para detectar su posible contaminación microbiana? ¿ Las diluciones se mantienen en recipientes limpios y no se guardan por mucho tiempo a no ser que hayan sido esterilizadas? ¿Si un recipiente está parcialmente vacío, no se rellena?				CRITICO	
17.36	¿ Se fumiga las áreas limpias para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles?				MAYOR	
17.37	¿Durante las operaciones, las áreas limpias se controlan a intervalos preestablecidos, mediante el conteo microbiano del aire y de las superficies? dicho control es suficientemente frecuente, cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones?				CRITICO	
17.37	¿ Se toma en cuenta los resultados del control de las áreas limpias, en la evaluación de los lotes para su posterior autorización?				CRITICO	
17.37	¿ Se controla regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas?				CRITICO	
17.37	¿ Se efectua controles adicionales, aún cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la comprobación de los sistemas, de la esterilización y de la fumigación?				CRITICO	
	Procesado					
17.38	¿Durante todas las etapas del procesado se adoptan precauciones para reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización?				CRITICO	

17.40	El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, "llenado de caldos") constituye un factor importante en la comprobación general de un proceso aséptico. Tales ensayos deben reunir las siguientes características:				INFORMATIVO	
17.40a	¿Simulan lo más fielmente posible operaciones reales, teniendo en cuenta factores tales como la complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando y el tiempo de duración?				CRITICO	
17.40b	¿Es posible que los medios seleccionados se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado?				CRITICO	
17.40c	¿Incluyen un número suficiente de unidades de producción para que se tenga un alto grado de seguridad que de existir, podrían ser detectados aún los niveles bajos de contaminación?				CRITICO	
17.40c	¿Está recomendado la inclusión de un mínimo de 3000 unidades de producción en cada llenado de caldo?				CRITICO	
17.40c	¿Se procura llegar al nivel cero de crecimiento, debiendo ser considerada innaceptable cualquier cifra a 0,1% de unidades contaminadas? ¿Toda contaminación es investigada?				CRITICO	
17.40c	¿Los llenados de caldo se repiten a intervalos regulares? ¿Siempre que tenga que efectuarse una comprobación como resultado de una investigación significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado?				CRITICO	
17.41	¿ Se cuidan de que las comprobaciones no incidan negativamente en el procesado?				CRITICO	
17.42	¿ Se controlan regularmente las fuentes de provisión de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar, antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar? ¿ Se mantienen registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas?				CRITICO	
17.43	¿ Se reducen al mínimo las actividades realizadas en áreas estériles, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas; el movimiento de personal es metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y organismos por efecto de la actividad demasiado vigorosa.?				CRITICO	

17.43	¿La temperatura y humedad del ambiente no son tan altas que causen incomodidad debido a la naturaleza de la vestimenta empleada?				MAYOR	
17.44	¿ Se verifica la reducción al mínimo de la contaminación microbiológica de las materias primas ? ¿Se verifica la "carga biológica" antes de la esterilización? ¿ Las especificaciones incluyen normas de calidad microbiológica, cuando los resultados de las operaciones de control así lo aconsejan?				CRITICO	
17.45	¿ Se reduce al mínimo la presencia en las áreas estériles de recipientes y materiales que pueden desprender fibras ? ¿Se evitan completamente cuando se está efectuando un trabajo aséptico?				CRITICO	
17.46	¿El manejo de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos se efectúa de tal forma que no se contaminen nuevamente después del proceso final de esterilización? ¿ Se identifican debidamente la etapa del procesado de componentes, recipientes de productos a granel, y equipos?				CRITICO	
17.47	¿ El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, son lo más breves posibles? ¿Se someten a un límite de tiempo acorde con las condiciones de almacenamiento comprobadas?				CRITICO	
17.48	¿El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias es el más breve posible? ¿ Se establece un tiempo máximo aceptable para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento recomendado?				CRITICO	
17.49	¿ Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto se pasa a través de un filtro esterilizador?				CRITICO	
17.50	¿La contaminación microbiológica de los productos ("carga biológica") es mínima antes de la esterilización? ¿ Se establece el límite funcional al que puede llegar la contaminación inmediatamente después de la esterilización, el cual está relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas?				CRITICO	
17.50	¿ Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, pasan por un filtro que retiene microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado? ¿ En soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, se protegen todos los orificios de salida de presión, como por ejemplo los filtros microbianos hidrofóbicos?				CRITICO	

17.51	¿ Todos los componentes, recipientes de productos a granel y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos, se esterilizan y de ser posible, se introducen a dichas áreas a través de esterilizadores de dos puntas embudidos en la pared? En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación (el envoltorio triple, por ejemplo).				CRITICO	
17.52	¿Se valida la eficacia de cualquier sistema nuevo de procesado, y esa validación se repite a intervalos regulares y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el procesado o en los equipos utilizados?				CRITICO	
	Filtración de productos farmacéuticos que no pueden ser esterilizados en su recipiente final					
17.78	¿ Los productos son esterilizados en el recipiente final, preferiblemente por esterilización térmica? Las soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtradas a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal 0,22 µm (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos, y cargados en recipientes previamente esterilizados. Se tiene en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico ¿Se utiliza la esterilización por filtración para soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en su recipiente final?				CRITICO	
17.79	¿ Se emplea un filtro de doble capa de filtración o se efectúa una segunda filtración con otro filtro retenedor de microorganismos, inmediatamente antes del llenado con otro filtro retenedor de microorganismos independiente antes del llenado cuando los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración a diferencia de otros métodos de esterilización? ¿Se lleva a cabo la filtración final estéril lo mas cerca posible del punto de llenado?				CRITICO	
17.81	¿ Se controla la integridad del filtro empleando un método apropiado?				CRITICO	
17.81	¿ El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración se determinan durante la validación? ¿ Si existiera diferencias significativas, éstas se consignan en el registro del lote?				CRITICO	
17.82	¿ Un mismo filtro no se usa durante mas de un día de trabajo a menos que se compruebe la inocuidad del uso adicional?				CRITICO	

17.83	¿ El filtro es de naturaleza tal que no afecte al producto eliminando alguno de sus ingredientes o agregándole sustancias?				CRITICO	
	Acabado de productos estériles	GUIA DE INSP ECCI				
17.84	¿ Los recipientes son cerrados mediante métodos debidamente comprobados? ¿ Se verifica la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados?				CRITICO	
17.85	¿ Se verifican los recipientes cerrados herméticamente al vacío mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado?				CRITICO	
	Control de la calidad					
17.87	¿ En la prueba de esterilidad se incluyen no sólo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote consideradas como más expuestas al riesgo de contaminación? , como por ejemplo:				CRITICO	
17.87	a) en el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se incluyen las provenientes de recipientes llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante del trabajo.				CRITICO	
17.88	¿ La prueba de esterilidad a la que se somete el producto acabado es considerada sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad? ¿ Sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes?				CRITICO	
17.89	¿ Los lotes que no pasan la prueba inicial de esterilidad no son aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado, y de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes, y que como resultado de la misma se demuestra que la prueba original no era válida?				CRITICO	