



INSTRUCTIVO EXTERNO

***Requisitos y procedimiento para la Obtención,
Renovación, Ampliación, Inclusión de formas
farmacéuticas o Modificación del Certificado de
Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para
Laboratorios Farmacéuticos Nacionales***

Versión [2.0]

***Coordinación Técnica de Certificaciones,
Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias.
Dirección Técnica de Medicamentos, Productos
Naturales, Dispositivos Médicos y Reactivos
Bioquímicos.***

Abril, 2019

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 2 de 17	

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Descripción	Fecha de Actualización
1.0	Emisión de Original	Diciembre 2018
2.0	Se incluye la guía de verificación de medicamentos de bajo riesgo con formas farmacéuticas cutáneas	Abril 2019

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 3 de 17	

CONTENIDO

1.	OBJETIVO	4
2.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	4
3.	DEFINICIONES	5
4.	INSTRUCCIONES.....	7
5.	ANEXOS.....	17

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 4 de 17	

1. OBJETIVO

Indicar al usuario externo de forma detallada, clara y precisa los requisitos necesarios y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para los laboratorios farmacéuticos nacionales que fabriquen, maquilen, acondicionen, almacenen, distribuyan y transporten medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos, radiofármacos, ingredientes farmacéuticos activos y productos en investigación.

2. CONSIDERACIONES GENERALES

- 2.1. Todos los laboratorios farmacéuticos nacionales, previo al inicio de las actividades de fabricación, maquila, almacenamiento, distribución o transporte de medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos, radiofármacos, ingredientes farmacéuticos activos y productos en investigación, deben obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, así como el permiso de funcionamiento, otorgados por la ARCSA.
- 2.2. Los laboratorios farmacéuticos nacionales que se instalen por primera vez, deben obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, previo a la obtención del permiso de funcionamiento; para lo cual deben recopilar, con un tiempo mínimo de seis meses, los registros y demás documentación que evidencien la implementación de las normas de calidad durante el proceso de fabricación de los lotes pilotos. Durante el tiempo previo a la obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, el laboratorio farmacéutico no podrá comercializar los productos fabricados en la empresa.
- 2.3. Si durante la auditoría de certificación de BPM las áreas de producción a certificar no están en funcionamiento, al menos con la fabricación de lotes piloto, se cancelará la auditoría.
- 2.4. El presente instructivo se encuentra realizado en base a:
 - a. La Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO, mediante el cual se expide la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos (Registro Oficial 257, 07-jun.-2018);
 - b. Los siguientes anexos de la Organización Mundial de la Salud, para las Buenas Prácticas de Manufactura, fueron utilizados para la elaboración de las guías de verificación anexas al presente instructivo:
 - Para productos en investigación:
Anexo 7 del Informe No. 34 de la Serie de Informes Técnicos No. 863
Anexos 4 y 9 del Informe No. 37 de la Serie de Informes Técnicos No. 908

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 5 de 17	

- Para medicamentos en general:
Anexos 3, 4, 7 y 9 del Informe No. 37 de la Serie de Informes Técnicos No. 908
Anexo 4 del Informe No. 40 de la Serie de Informes Técnicos No. 937
Anexo 3 del Informe No. 44 de la Serie de Informes Técnicos No. 957
Anexo 5 y 6 del Informe No. 45 de la Serie de Informes Técnicos No. 961
Anexo 2 del Informe No. 46 de la Serie de Informes Técnicos No. 970
- Para Ingredientes Farmacéuticos Activos:
Anexo 2 del Informe No. 44 de la Serie de Informes Técnicos No. 957
Anexo 2 del Informe No. 46 de la Serie de Informes Técnicos No. 970
Anexo 9 del Informe No. 37 de la Serie de Informes Técnicos No. 908
- Para productos biológicos:
Anexo 9 del Informe No. 37 de la Serie de Informes Técnicos No. 908
Anexo 2 del Informe 46 de la Serie de Informes Técnicos No. 970
Anexo 3 del Informe No. 50 de la Serie de Informes Técnicos No. 996 y demás Informes Técnicos de la OMS complementarios.
- Para productos naturales procesados de uso medicinal:
Anexo 4 del Informe No. 37 de la Serie de Informes Técnicos No. 908
Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para medicamentos herbales

Conforme lo establecido en la Disposición Transitoria Cuarta de la Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO, los laboratorios farmacéuticos nacionales cuyo certificado de BPM finalice su vigencia previo a los tres (3) años estipulados en la disposición transitoria segunda de la Resolución en mención, es decir antes del 07 de junio de 2021, podrán renovar su Certificado BPM cumpliendo con el informe 32 de la OMS y la Guía de verificación de la Red PARF relacionada a dicho informe; vencido este plazo deben cumplir con los informes respectivos adoptados en la Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO. Por lo tanto el Instructivo Externo: Requisitos para la obtención, renovación, ampliación o inclusión del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para laboratorios farmacéuticos IE-D.2.1-BPM-03 estará vigente hasta el vencimiento del plazo anteriormente mencionado.

3. DEFINICIONES

Ampliación.- Aumento o extensión de un área específica del laboratorio farmacéutico.

Archivo maestro.- Información detallada sobre una instalación, proceso o producto específico.

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 6 de 17	

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

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

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

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

Fabricación bajo modalidad de campaña.- Es la fabricación de una secuencia ininterrumpida de lotes del mismo producto, durante un periodo de tiempo específico, siempre que se tomen precauciones especiales y se efectúen las validaciones necesarias, entre una y otra fabricación de al menos tres lotes consecutivos.

Formas farmacéuticas líquidas cutáneas.- Son preparaciones de viscosidad variable destinadas a ser aplicadas sobre la piel (incluido el cuero cabelludo) o las uñas, para obtener una acción local o actividad transdérmica. Pueden contener uno o más principios activos en un vehículo adecuado.

Formas farmacéuticas semisólidas cutáneas.- Son preparaciones semisólidas para aplicación cutánea, se formulan para conseguir una liberación local o transdérmica de principios activos, o para su acción emoliente protectora.

Formas farmacéuticas sólidas cutáneas.- Son preparaciones farmacéuticas flexibles de tamaño variable, que contiene uno o varios principios activos. Están destinados hacer aplicados sobre la piel intacta para liberar y difundir el o los principios activos en la circulación general después de atravesar la barrera cutánea.

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

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

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 7 de 17	

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

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

4. INSTRUCCIONES

4.1. OBTENCIÓN, RENOVACIÓN Y AMPLIACIÓN DE ÁREAS EN LA CERTIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

4.1.1. Requisitos

Para solicitar la obtención, renovación o ampliación de áreas en la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para los laboratorios farmacéuticos instalados en la República del Ecuador que fabriquen, maquilen, acondicionen, almacenen, distribuyan y transporten los productos objetos de este instructivo, como producto terminado, semielaborado o acondicionado, en empaque primario o secundario; se deberá ingresar los siguientes documentos a través del sistema automatizado de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos:

- a. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura, debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico (**Ver Anexos 4, 5, 6, 7, 8 y/o 9** dependiendo el tipo de producto a fabricar);
- b. Croquis, mapa o ubicación georeferenciada del laboratorio farmacéutico;
- c. Lista de medicamentos o productos que fabrica el laboratorio farmacéutico, incluyendo los fabricados o maquilados a terceros, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico. Esta lista deberá ser completada únicamente con aquellos medicamentos o productos que no fueron seleccionados en el sistema automatizado y aquellos productos nuevos que el laboratorio vaya a fabricar (**Ver Anexo 1.** Formato del listado de productos que fabrica el laboratorio farmacéutico);
- d. Organigrama general del laboratorio farmacéutico, debidamente firmado por las personas responsables;
- e. Contrato con el director técnico, debidamente registrado en el Ministerio de Trabajo, o quien ejerza sus competencias;
- f. Archivo Maestro del Laboratorio Farmacéutico, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico. (**Ver Anexo 3.** Formato de Archivo Maestro);
- g. Plan maestro de validación, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico, que deberá contener los registros recopilados de al menos seis meses. El plan maestro de

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 8 de 17	

validación debe reflejar los elementos claves del programa de validación. Éste debe ser conciso y claro, además contener al menos lo siguiente:

- Una política de validación (que incluya el compromiso de mantener el estado de validación continua)
 - Estructura organizacional de las actividades de validación
 - Resumen de las instalaciones, sistemas, equipos y procesos validados y a ser validados
 - Formato de documentación (ej. Formato de protocolo e informe)
 - Planificación y calendarización, indicando el tiempo en el cual se va a realizar la revalidación
 - Control de cambios
 - Referencias a documentos existentes
- h. Lista de vehículos propios o tercerizados destinados para el transporte de los productos o medicamentos del laboratorio, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico. **(Ver Anexo 2.** Formato del listado de vehículos propios o tercerizados destinados para el transporte de los productos); y,
- i. En el caso de subcontratación o tercerización del transporte, almacenamiento y/o distribución, adjuntar el contrato con la empresa que cuente con el Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte vigente o con el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente. Si la dirección del establecimiento prestador del servicio no se encuentre estipulada en el contrato, se debe adjuntar una carta en la cual el representante legal del laboratorio farmacéutico declare la razón social, RUC, número de establecimiento y dirección del establecimiento que brindará el servicio de almacenamiento, distribución y/o transporte.

NOTA 1: En el caso de una ampliación de áreas o renovación de la certificación de BPM se debe presentar los documentos anteriormente descritos debidamente actualizados.

NOTA 2: En el caso de una re-inspección, si el laboratorio mantiene las mismas condiciones declaradas en la solicitud inicial, deberá llenar el formulario de solicitud a través del sistema automatizado de BPM para laboratorios farmacéuticos, sin adjuntar ningún otro requisito. Por el contrario, si el laboratorio ha realizado cambios en la información o en el laboratorio, el regulado deberá llenar el formulario de solicitud para reinspección con toda la información actualizada.

4.1.2. Procedimiento

- a. El propietario, representante legal o su delegado debe ingresar al sistema automatizado de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos y completar el formulario de solicitud para la obtención, renovación o ampliación del certificado de BPM adjuntando los requisitos antes descritos en el apartado 4.1.1 Requisitos. **(Ver Anexo 10.** Guía de Usuario.- Manejo del sistema automatizado de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos nacionales)

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 9 de 17	

- b. La ARCSA revisará en un término de diez (10) días que toda la información y documentación esté correcta y completa;
- c. En caso que la información o documentación se encuentre incorrecta o incompleta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifique todas las observaciones realizadas en un término de ocho (8) días. El regulado tendrá máximo dos subsanaciones, cada una con el término de ocho (8) días; si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación;
- d. Una vez que la información y documentación esté completa y correcta, se generará una orden de pago por la obtención, renovación o ampliación de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, a través del sistema automatizado de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos. En el término de diez (10) días el regulado debe realizar el pago correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago a la Agencia, al correo arcsa.facturacion@controlsanitario.gob.ec, para la respectiva validación del pago y emisión de la factura, caso contrario se dará por cancelado el proceso;
- e. El regulado podrá realizar el pago en Efectivo o por Transferencia bancaria a nombre de ARCSA, en la Cuenta Corriente Banco del Pacífico N° 7693184;
- f. Una vez validado el pago, la ARCSA comunicará al establecimiento en el término mínimo de tres (3) días previo a la auditoría, el personal que conformará el comité auditor de Buenas Prácticas de Manufactura y la fecha en la que se ejecutará dicha auditoría. Cuando se considere necesario la participación durante la auditoría de personal de la ARCSA en calidad de observadores o expertos técnicos externos, adicional al comité auditor, la Agencia comunicará la lista de observadores hasta un día previo a la auditoría;
- g. Culminada la auditoría, el comité auditor levantará el acta de inspección de acuerdo a los hallazgos de la auditoría, así como los plazos para corregir los “no cumplimientos”, en caso de existir.

El plazo para subsanar o corregir los no cumplimientos dependerá del/de los no cumplimiento(s) identificado(s), el cual no podrá superar los 6 meses (contados a partir de la fecha de entrega del informe al regulado) y será acordado con el propietario, representante legal o su delegado y el director técnico del establecimiento.

Previo al vencimiento del plazo establecido en el acta de inspección para realizar la reinspección al laboratorio fabricante, por concepto de una certificación, renovación o ampliación de áreas, el regulado debe ingresar el formulario de solicitud, a través del sistema automatizado de BPM, para realizar la reinspección sin adjuntar ningún otro requisito, siempre y cuando el establecimiento mantenga las mismas condiciones declaradas en la solicitud inicial; caso contrario debe ingresar el formulario de solicitud para reinspección con toda la información actualizada.

El regulado podrá solicitar a la ARCSA a través del sistema automatizado de BPM, por única vez, una prórroga para la primera o segunda reinspección de un plazo máximo de tres (3)

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 10 de 17	

meses, siempre y cuando esté debidamente justificada; dicha solicitud se debe realizar con cinco (5) días término previos al vencimiento del plazo establecido en el acta de inspección.

Si el regulado no ingresa el formulario de solicitud para la primera o segunda reinspección o la solicitud de prórroga, cinco (5) días término previos al vencimiento del plazo establecido en el acta de inspección, se dará por cancelado el proceso de obtención, renovación o ampliación de la certificación.

Si la evaluación de la primera reinspección señala que el establecimiento ha cumplido parcialmente con los requisitos técnicos, la ARCSA podrá otorgar un nuevo y último plazo para la segunda reinspección no mayor al inicialmente concedido en la primera inspección, que no debe superar los seis (6) meses. Se realizarán un máximo de dos (2) reinspecciones.

Si el laboratorio farmacéutico no salva la auditoría de certificación por motivo de obtención, renovación o ampliación de áreas en las dos reinspecciones consecutivas en el plazo establecido, no se otorgará la certificación BPM o su renovación, o la ampliación de las áreas solicitada. El regulado debe iniciar nuevamente el proceso de certificación, incluyendo el pago del importe a la tasa correspondiente.

- h. El propietario, representante legal o su delegado, el director técnico y el comité auditor, deberán firmar el Acta de Inspección, como constancia del conocimiento de las observaciones y/o no cumplimientos levantados en la inspección.
- i. El informe de la auditoría estará disponible en el sistema automatizado de BPM en el término de quince (15) días, contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría.
- j. El regulado podrá descargar del sistema automatizado el certificado de BPM, en el término de cinco (5) días, posteriores a la recepción del informe de auditoría como “favorable”.

NOTA 3: Durante el proceso de auditoría el laboratorio fabricante debe permitir el acceso al establecimiento y prestar todas las facilidades e insumos necesarios al comité auditor.

NOTA 4: Cuando se cancele el proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura el importe por dicho concepto no será devuelto, de conformidad con la Disposición General Cuarta de la Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO.

4.2. INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS A UN ÁREA DE PRODUCCIÓN CERTIFICADA EN BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

4.2.1. Requisitos

Para solicitar la inclusión de formas farmacéuticas en áreas de producción que ya se encuentren certificadas en Buenas Prácticas de Manufactura para los laboratorios farmacéuticos instalados en

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 11 de 17	

la República del Ecuador que fabriquen, maquilen, acondicionen, almacenen, distribuyan y transporten los productos objetos de este instructivo, como producto terminado, semielaborado o acondicionado, en empaque primario o secundario, se deberá ingresar los siguientes documentos a través del sistema automatizado de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos:

- Lista actualizada de los medicamentos o productos que se fabrican en el laboratorio farmacéutico al incluir las nuevas formas farmacéuticas. (**Ver Anexo 1.** Lista de productos que fabrica el laboratorio farmacéutico);
- Diagrama de flujo del proceso de producción de las formas farmacéuticas a incluir;
- Plan maestro de validación actualizado, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico, que deberá contener los registros recopilados de al menos seis meses; y,
- Estudio de estabilidad (mínimo 6 meses), de al menos tres (3) lotes pilotos de la forma farmacéutica a incluir.

Todos los requisitos anteriormente descritos deberán estar firmados por el director técnico del laboratorio fabricante.

4.2.2. Procedimiento

- El propietario, representante legal o su delegado debe ingresar al sistema automatizado de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos y completar el formulario de solicitud para la inclusión de formas farmacéuticas en el certificado de BPM, adjuntando los requisitos antes descritos en el apartado 4.2.1 Requisitos. (**Ver Anexo 10.** Guía de Usuario.- Manejo del sistema automatizado de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos nacionales);
- La ARCSA revisará en un término de diez (10) días que toda la información y documentación esté correcta y completa;
- En caso que la información o documentación se encuentre incorrecta o incompleta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifique todas las observaciones realizadas en un término de ocho (8) días. El regulado tendrá máximo dos subsanaciones, cada una con el término de ocho (8) días; si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación; y,
- Una vez que la ARCSA revise que toda la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA comunicará al establecimiento en el término mínimo de tres (3) días previo a la auditoría, el personal que conformará el comité auditor y la fecha en la que se ejecutará dicha auditoría. Cuando se considere necesario la participación durante la auditoría de personal de la ARCSA en calidad de observadores o expertos técnicos externos, adicional al comité auditor, la Agencia comunicará la lista de observadores hasta un día previo a la auditoría;

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 12 de 17	

- e. Culminada la auditoría, el comité auditor realizará el informe respectivo, en el cual se indicará las observaciones encontradas en caso de existir. El informe de la auditoría estará disponible en el sistema automatizado de BPM en el término de quince (15) días, contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría;
- f. De existir observaciones, la Agencia comunicará al solicitante la cancelación del proceso de inclusión de formas farmacéuticas en áreas previamente certificadas.
- g. De no existir observaciones, el certificado de BPM actualizado podrá ser descargado, en el término de cinco (5) días, a través del sistema automatizado de BPM.

4.3. FABRICACIÓN DE SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS EN LABORATORIOS FARMACÉUTICOS BAJO MODALIDAD DE CAMPAÑA

Los laboratorios farmacéuticos nacionales de medicamentos en general que adicionalmente quieran fabricar suplementos alimenticios, deben fabricar estos productos bajo la modalidad de campaña o de preferencia en áreas autónomas e independientes, cumpliendo con Buenas Prácticas de Manufactura respectivas para cada tipo de producto, con materia prima utilizada en la elaboración de medicamentos y que cuenten con sus respectivos registros de validación, tales como la validación de limpieza con el análisis del peor caso, validación de la metodología analítica y validación de procesos. El laboratorio farmacéutico deberá notificar a la ARCSA treinta (30) días previos a la fabricación bajo la modalidad de campaña de los suplementos alimenticios.

Para notificar la fabricación bajo modalidad de campaña de suplementos alimenticios se deben seguir los siguientes pasos:

- a. El regulado deberá ingresar una solicitud para la fabricación bajo modalidad de campaña, mediante Quipux, hasta que se habilite la opción de “**Fabricación bajo modalidad de campaña**” en el sistema automatizado de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos. A la solicitud se adjuntarán los siguientes requisitos:
 - Diagrama de flujo del proceso de producción de los suplementos alimenticios a elaborar;
 - Lista de suplementos alimenticios que elaborará el laboratorio farmacéutico, incluyendo los productos fabricados a terceros, debiendo constar el nombre, presentación comercial, los ingredientes o materias primas grado farmacéuticos utilizados y la concentración de cada uno de ellos, y número de notificación sanitaria o código de BPM cuando aplique (**Ver Anexo 1**. Lista de productos que fabrica el laboratorio farmacéutico);
 - Análisis de pureza de los ingredientes a utilizar;
 - Cronograma de fabricación de los suplementos alimenticios bajo la modalidad de campaña. En caso de existir algún cambio en el cronograma de fabricación bajo la modalidad de campaña, debe notificarse del mismo a la ARCSA con al menos quince (15) días previos a la nueva fecha de fabricación de los suplementos alimenticios.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 13 de 17	

NOTA 5: Todos los requisitos anteriormente descritos deben ser firmados por el Director Técnico del laboratorio fabricante.

- b. La Agencia verificará las validaciones y el cumplimiento del cronograma de fabricación de los suplementos alimenticios bajo la modalidad de campaña a través de inspecciones de seguimiento.

4.4. FABRICACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL EN LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS EN GENERAL BAJO MODALIDAD DE CAMPAÑA.

Los laboratorios farmacéuticos nacionales de medicamentos en general que adicionalmente quieran fabricar productos naturales procesados de uso medicinal, deben fabricar estos productos bajo la modalidad de campaña o de preferencia en áreas autónomas e independientes, cumpliendo con Buenas Prácticas de Manufactura respectivas para cada tipo de producto y con sus respectivos registros de validación, tales como la validación de limpieza con el análisis del peor caso, validación de la metodología analítica y validación de procesos. El laboratorio farmacéutico deberá notificar a la ARCSA treinta (30) días previos a la fabricación bajo la modalidad de campaña de los productos naturales procesados de uso medicinal.

Para notificar la fabricación bajo la modalidad de campaña de productos naturales procesados de uso medicinal se deben seguir los siguientes pasos:

- a. El regulado deberá ingresar una solicitud para la fabricación bajo modalidad de campaña, mediante Quipux, hasta que se habilite la opción de **“Fabricación bajo modalidad de campaña”** en el sistema automatizado de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos (**Ver Anexo 10. Guía de Usuario.- Manejo del sistema automatizado de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos nacionales**). A la solicitud se adjuntarán los siguientes requisitos:
 - Diagrama de flujo del proceso de producción de los productos naturales procesados de uso medicinal a elaborar;
 - Lista de productos naturales procesados de uso medicinal que elaborará el laboratorio farmacéutico, incluyendo los productos fabricados a terceros, debiendo constar el nombre, forma farmacéutica, ingredientes o materias primas utilizadas y la concentración de cada uno de ellos, presentación comercial y número de registro sanitario cuando aplique (**Ver Anexo 1. Lista de productos que fabrica el laboratorio farmacéutico**);
 - Guía de verificación complementaria de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos fabricantes de productos naturales procesados de uso medicinal, debidamente llenada (**Ver Anexo 9. Guía de Usuario.- Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de productos naturales procesados de uso medicinal**)

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 14 de 17	

- Cronograma de fabricación de los productos naturales procesados de uso medicinal bajo la modalidad de campaña.
En caso de existir algún cambio en el cronograma de fabricación bajo la modalidad de campaña, debe notificarse del mismo a la ARCSA con al menos quince (15) días previos a la nueva fecha de fabricación de los productos naturales procesados de uso medicinal.

NOTA 6: Todos los requisitos anteriormente descritos deben ser firmados por el Director Técnico del laboratorio fabricante.

- b. La Agencia verificará las validaciones y el cumplimiento del cronograma de fabricación de los productos naturales procesados de uso medicinal bajo la modalidad de campaña a través de inspecciones de seguimiento.

4.5. FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE BAJO RIESGO CON FORMAS FARMACÉUTICAS CUTÁNEAS

Los laboratorios farmacéuticos que fabriquen medicamentos de bajo riesgo con formas farmacéuticas cutáneas, deben presentar los requisitos y seguir el procedimiento establecido para la obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, especificados en el numeral 4.1; en el Plan de Validación debe constar la validación de agua, aire y calificación de equipos.

Los laboratorios mencionados en el inciso anterior, deben certificar su establecimiento conforme la *“Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos que fabriquen medicamentos de bajo riesgo con formas farmacéuticas cutáneas”*. **Ver Anexo 11. GE-B.3.2.3-LF-01-11**

Las formas farmacéuticas cutáneas se clasifican según el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos, en:

- Formas farmacéuticas líquidas cutáneas (ej: champú, loción, emulsión, solución)
- Formas farmacéuticas semisólidas cutáneas (ej: pomadas, crema, gel, pasta, jalea)
- Formas farmacéuticas sólidas cutáneas (ej: polvos)

NOTA 7: Se excluye de esta clasificación a los parches transdérmicos.

El listado de medicamentos de bajo riesgo con formas farmacéuticas cutáneas que se encuentran registrados por la ARCSA se publicará en la página web institucional y se actualizará de forma periódica.

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 15 de 17	

NOTA 8: El Certificado de BPM se emitirá aclarando que el establecimiento ha sido certificado en fabricación de medicamentos de bajo riesgo con FF cutáneas.

4.6. MODIFICACIONES EN EL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS NACIONALES

4.6.1. Requisitos

Dependiendo el tipo de modificación a realizar a la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura se deberán presentar los siguientes requisitos:

- a. Cambio de RUC del establecimiento fabricante. Como documentos de sustento se debe presentar la actualización de persona natural a jurídica o viceversa, adjuntando los dos (2) RUC, el anterior y el actual, los mismos que serán verificados en línea. Si es por compra/venta o cesión de derechos, debe presentarse el documento de compra/venta o de herencia debidamente legalizado y el nuevo RUC completo.
- b. Cambio de razón social (denominación) del laboratorio fabricante. Como documentos de sustento se debe presentar el RUC anterior y el nuevo RUC completos.
- c. Cambio de Responsable Técnico. Permiso de funcionamiento actualizado, el cual será verificado en línea que evidencia el cambio del nuevo responsable técnico.
- d. Cambio de Representante Legal. Permiso de funcionamiento actualizado, el cual será verificado en línea que evidencia el cambio del representante legal.
- e. Cambio de dirección y número de establecimiento, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones. Como documentos de sustento se deben presentar el registro de patente municipal anterior, el registro de patente municipal actual y el documento de actualización otorgado por la autoridad competente.
- f. Desistimiento o eliminación de áreas de producción, líneas certificadas o vehículos. Como documento de respaldo se debe presentar una carta firmada por el representante legal en el cual se indique claramente el desistimiento o eliminación del área de producción, línea certificada o vehículo.
- g. Cambios de equipos. Como documentos de respaldo se debe presentar el cronograma de calificación de equipos actualizados, cronograma de validación de limpieza, cronograma de validación de procesos actualizado y la calificación de la instalación.
- h. Modificación o ampliación de transporte. Debe ingresar la lista actualizada de vehículos propios o tercerizados destinados para el transporte de los productos o medicamentos del laboratorio (**Ver Anexo 2.**), la lista de medicamentos o productos que van a transportar los nuevos vehículos y la guía de verificación respectiva al tipo de producto a transportar (únicamente llenada la sección referente al transporte); todos los documentos deben estar firmados por el director técnico del laboratorio farmacéutico.
- i. Cambios de sistemas críticos de apoyo.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 16 de 17	

- j. Cambio del sistema de aire: Como documentos de respaldo se debe presentar la calificación del sistema de aire (calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación del desempeño (PQ)
- k. Cambio del sistema de agua: Se debe presentar la calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y validación del sistema de agua Fase I y fase II conforme las directrices establecidas en los Informes Técnicos de la OMS para cada tipo de producto.

4.6.2. Procedimiento

Toda modificación en el proceso, equipos y/o sistemas críticos de apoyo, debe ser notificado a la ARCSA, en los siguientes treinta (30) días término posteriores de su implementación.

Para notificar cualquier modificación en la certificación de buenas prácticas de manufactura se deben seguir los siguientes pasos:

- a. El regulado deberá ingresar los requisitos descritos en el apartado 4.5.1. dependiendo el tipo de modificación, mediante Quipux, hasta que se habilite la opción de “**Modificación**” en el sistema automatizado de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos (**Ver Anexo 10.** Guía de Usuario.- Manejo del sistema automatizado de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos nacionales);
- b. La ARCSA revisará en un término de diez (10) días que toda la información y documentación esté correcta y completa;
- c. En caso que la información o documentación se encuentre incorrecta o incompleta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifique todas las observaciones realizadas en un término de ocho (8) días. El regulado tendrá máximo dos subsanaciones, cada una con el término de ocho (8) días; si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación;
- d. Una vez que la ARCSA revise que toda la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA actualizará la información modificada en el sistema automatizado de BPM;
- e. El certificado de BPM actualizado podrá ser descargado, en el término de cinco (5) días, a través del sistema automatizado de BPM;
- f. La Agencia verificará las modificaciones realizadas a través de inspecciones de seguimiento.

NOTA 9: Para realizar la modificación o ampliación del transporte previo a su autorización la Agencia realizará la respectiva inspección para verificar que los nuevos vehículos cumplen con las condiciones para realizar el transporte de medicamentos. La ARCSA comunicará al establecimiento en el término mínimo de tres (3) días previo a la inspección, el personal que conformará el comité auditor y la fecha en la que se ejecutará dicha inspección.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO Requisitos y procedimiento para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas o modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos nacionales	CÓDIGO	IE-B.3.2.3-LF-01
	VERSIÓN	2.0
	Página 17 de 17	

5. ANEXOS

- ANEXO 1.-** Formato del listado de productos que fabrica el laboratorio farmacéutico.
- ANEXO 2.-** Formato externo.- Formato del listado de vehículos propios o tercerizados destinados para el transporte de los productos.
- ANEXO 3.-** Guía de Usuario.- Guía para la elaboración del Archivo Maestro del sitio de fabricación.
- ANEXO 4.-** Guía de Usuario.- Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de medicamentos en general
- ANEXO 5.-** Guía de Usuario.- Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos que fabriquen productos biológicos
- ANEXO 6.-** Guía de Usuario.- Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios fabricantes de ingredientes farmacéuticos activos y excipientes para la elaboración de medicamentos de uso y consumo humano
- ANEXO 7.-** Guía de Usuario.- Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos que fabriquen productos en investigación
- ANEXO 8.-** Guía de Usuario.- Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos que fabriquen radiofármacos
- ANEXO 9.-** Guía de Usuario.- Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de productos naturales procesados de uso medicinal
- ANEXO 10.-** Guía de Usuario.- Manejo del sistema automatizado de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos nacionales)
- ANEXO 11.-** Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos que fabriquen medicamentos de bajo riesgo con formas farmacéuticas cutáneas.

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

SECCIÓN IV

BPM AGUA PARA USO FARMACEUTICO				
37	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
37.1	¿Dispone de un sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico?			
37.2	¿Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua farmacéutica se diseñan, instalan, se comisionan (ponerse en marcha), califican y se mantienen para garantizar la producción confiable de agua de una calidad adecuada?			
37.3	¿Se valida el proceso de producción de agua para garantizar que el agua generada, almacenada y distribuida no exceda la capacidad diseñada y cumpla con sus especificaciones?			
37.4	¿La capacidad del sistema se diseña para satisfacer la demanda promedio y el flujo máximo de la operación actual?			
37.5	¿Si es necesario, dependiendo de las demandas futuras planificadas, el sistema está diseñado para permitir aumentos en la capacidad o para permitir modificaciones?			
37.6	¿Todos los sistemas, independientemente de su tamaño y capacidad, tienen recirculación y rotaciones adecuadas para garantizar que el sistema está bien controlado químicamente y microbiológicamente?			
37.7	¿El uso de los sistemas después de la validación inicial (calificación de instalación (sus siglas en inglés IQ), calificación operacional (sus siglas en inglés OQ) y calificación de rendimiento (sus siglas en inglés PQ)) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación planificado y no planificado es aprobado por el departamento de garantía de calidad (sus siglas en inglés QA) utilizando documentación de control?			

37.8	¿Las fuentes de agua y el agua tratada son monitorearse regularmente para detectar contaminación química, microbiológica y, según corresponda, de endotoxina?			
37.9	¿Se mantienen los registros de los resultados de monitoreo, análisis de tendencias y cualquier acción tomada?			
37.10	¿Cúando la sanitización química de los sistemas de agua es parte del programa de control de biocontaminación, se sigue un procedimiento validado para garantizar que el proceso de sanitización ha sido efectivo y que el agente sanitizante se ha eliminado efectivamente?			
AGUA POTABLE				
37.11	¿El agua potable se suministra bajo presión positiva continua en un sistema de plomería libre de defectos que puedan conducir a la contaminación de cualquier producto?			
37.12	¿El agua potable es modificada, excepto por el tratamiento limitado que se le da al agua que proviene de un fuente o reservorio natural (desalinización, ablandamiento, eliminación de iones específicos, reducción de partículas y tratamiento antimicrobiano)?			
37.13	¿El agua potable utilizada se deriva de un suministro público de agua, es suministrada desde una fuente externa (por ejemplo un municipio) o la calidad apropiada de agua se logra en el establecimiento a través de un procesamiento apropiado?			
37.14	¿Se realizan pruebas desde la fuente de agua que garanticen que el agua potable tiene la calidad para ser consumida?			
37.15	¿El laboratorio fabricante se asegura que la fuente de agua que suministra el sistema de tratamiento de agua purificada (sus siglas en inglés PW) cumpla con los requisitos de agua potable adecuados?			
37.16	¿Cúando el laboratorio fabricante utiliza el sistema de tratamiento de agua primero para lograr la calidad del agua potable y, posteriormente, agua purificada, se identifica y verifica el punto en el que se logra la calidad del agua potable?			
37.17	¿El agua potable utilizada cumple con la normativa legal vigente?			
37.18	¿Si el agua potable se usa directamente en ciertas etapas de la producción o es el agua de alimentación para la producción de mejores calidades de agua para uso farmacéutico (sus siglas en inglés WPU), el laboratorio fabricante realiza periódicamente pruebas para confirmar que la calidad cumple con los estándares requeridos para agua potable?			
AGUA PURIFICADA (BPW)				
37.19	¿El agua purificada a granel se prepara a partir de una fuente de agua potable como agua de alimentación de calidad mínima?			
37.20	¿Cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinentes para la pureza química y microbiológica, con la acción adecuada y los límites de alerta?			
37.21	¿Está protegida de la recontaminación y la proliferación microbiana?			

37.22	¿Los niveles de alerta para el sistema de agua se determinan a partir del conocimiento del sistema?			
AGUA ALTAMENTE PURIFICADA (BHPW)				
37.23	¿Se prepara agua a granel altamente purificada a partir del agua potable como agua de alimentación de calidad mínima?			
37.24	¿El agua a granel altamente purificada cumple con el mismo estándar de calidad que el agua para inyectables (sus siglas en inglés WFI), incluido el límite para endotoxinas (el proceso de tratamiento de agua puede ser diferente)?			
37.25	¿BHPW se protege contra la recontaminación y la proliferación microbiana?			
37.26	¿BHPW y WFI tienen requisitos microbiológicos idénticos?			
AGUA PARA INYECTABLES (BWFI)				
37.27	¿El agua a granel para inyectables es preparada con agua potable (generalmente con tratamiento adicional) o con agua purificada como agua de alimentación de calidad mínima?			
37.28	¿Cuál es el paso de purificación final utilizado para la obtención de BWFI?			
37.29	¿BWFI cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinente para la pureza química y microbiológica (incluida la endotoxina) con la acción adecuada y los límites de alerta?			
37.30	¿BWFI se protege de la recontaminación y la proliferación microbiana?			
OTROS GRADOS DE AGUA				
37.31	¿Cuándo un proceso específico requiere un grado de agua especial no farmacopeico, su especificación es documentada dentro del sistema de calidad de la compañía?			
37.32	¿El tipo de agua utilizado cumple con los requisitos de la farmacopea relacionados con el grado de WPU requerido para el tipo de forma de dosificación o etapa de proceso?			
38	SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
38.1	¿El método de purificación de agua elegido o la secuencia de pasos de purificación es apropiado para la aplicación o uso que tendrá el agua?			
38.2	¿Para seleccionar el método de tratamiento de agua se toma en consideración los siguientes aspectos?:			
38.2.1	La especificación final de la calidad del agua			
38.2.2	La cantidad de agua requerida por el usuario			
38.2.3	La calidad del agua de alimentación disponible y la variación en el tiempo (cambios estacionales)			
38.2.4	La disponibilidad de instalaciones de soporte adecuadas para la conexión del sistema (agua cruda, electricidad, vapor de calefacción, agua fría, aire comprimido, sistema de alcantarillado, aire de escape)			
38.2.5	La estrategia de saneamiento			
38.2.6	La disponibilidad de equipos de tratamiento de agua en el mercado			
38.2.7	La confiabilidad y robustez del equipo de tratamiento de agua en operación			
38.2.8	El rendimiento o la eficiencia del sistema de purificación			

38.2.9	La capacidad de apoyar y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua			
38.2.10	La continuidad del uso operacional considerando horas / días, días / años y tiempo de inactividad planeado			
38.2.11	Los costos totales del ciclo de vida (capital y operacional, incluido el mantenimiento)			
38.3	¿Las especificaciones para los equipos de purificación de agua, almacenamiento y distribución toman en cuenta lo siguiente?:			
38.3.1	La ubicación de la habitación de la planta			
38.3.2	Extremos de temperatura que el sistema encontrará			
38.3.3	El riesgo de contaminación por lixiviados de materiales de contacto			
38.3.4	El impacto adverso de los materiales de contacto de adsorción			
38.3.5	Diseño higiénico o sanitario, Cuando se requiera			
38.3.6	Resistencia a la corrosión			
38.3.7	Libertad de fuga			
38.3.8	Una configuración de sistema para evitar la proliferación de organismos microbiológicos			
38.3.9	Tolerancia a agentes de limpieza y sanitización (térmicos y / o químicos)			
38.3.10	La estrategia de saneamiento			
38.3.11	La capacidad del sistema y los requisitos de salida			
38.3.12	La provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de prueba y muestreo para permitir el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad relevantes del sistema completo			
38.4	¿Para el diseño, la configuración y la disposición de los equipos de purificación de agua, almacenamiento y distribución se toman en cuenta las siguientes consideraciones físicas?:			
38.4.1	Capacidad de recolectar muestras			
38.4.2	El espacio disponible para la instalación			
38.4.3	Cargas estructurales en edificios			
38.4.4	La provisión de un acceso adecuado para el mantenimiento			
38.4.5	La capacidad de manejar de forma segura los productos químicos de regeneración y sanitización			
PRODUCCIÓN DE AGUA POTABLE				
38.5	¿La calidad del agua potable es monitoreada rutinariamente para tener en cuenta los cambios ambientales, estacionales o de suministro?			
38.6	¿Se consideran pruebas adicionales si hay algún cambio en la fuente de agua cruda, las técnicas de tratamiento o la configuración del sistema?			
38.7	¿Si la calidad del agua potable cambia significativamente, pero aún está dentro de las especificaciones, el uso directo de esta agua como WPU, o como agua de alimentación para etapas de tratamiento posteriores, es revisada y se documenta el resultado de la revisión?			

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

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

38.27	¿Son considerados los siguientes puntos?			
38.27.1	Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento			
38.27.2	Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C)			
38.27.3	Provisión de desinfección ultravioleta			
38.27.4	Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente			
38.27.5	Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)			
38.27.6	Sanitización térmica a > 65 ° C			
PRODUCCIÓN DE AGUA PARA INYECTABLES (BWFI)				
38.28	¿La purificación del agua se realiza mediante destilación o mediante la operación a alta temperatura del equipo de proceso?			
38.29	¿Se considera lo siguiente al diseñar un sistema de purificación de agua y definir las especificaciones de los requisitos del usuario?			
38.29.1	La calidad del agua de alimentación			
38.29.2	La especificación de calidad del agua requerida			
38.29.3	La cantidad de agua			
38.29.4	El tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar el ciclo de inicio/stop demasiado frecuente			
38.29.5	Funciones de purga y descarga			
38.29.6	Enfriamiento con ventilación para evitar el ingreso de contaminación			
38.30	¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados?			
38.31	¿Existe evidencia documentada de la eficacia del método de sanitización?			
38.32	¿Son considerados los siguientes puntos?			
38.32.1	Mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento			
38.32.2	Control de la temperatura en el sistema mediante intercambiador de calor o enfriadores del cuarto de la planta para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor de orientación <25 ° C)			
38.32.3	Provisión de desinfección ultravioleta			
38.32.4	Selección de componentes de tratamiento de agua que pueden ser periódicamente sanitizados térmicamente			
38.32.5	Aplicación de sanitización química (incluidos agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)			
38.32.6	Sanitización térmica a > 65 ° C			
39	SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA

39.1	¿El sistema de almacenamiento y distribución es considerado como una parte clave de todo el sistema y está diseñado para integrarse completamente con los componentes del sistema de purificación de agua?			
39.2	¿Una vez que el agua se ha purificado utilizando un método apropiado, es depositada en un recipiente de almacenamiento para su posterior distribución a los puntos de uso?			
39.3	¿El sistema de almacenamiento y distribución está configurado para evitar la proliferación microbiana y la recontaminación del agua (PW, BHPW, BWFI) después de su tratamiento?			
39.4	¿Está sujeto a una combinación de monitoreo en línea y fuera de línea para garantizar que se mantenga la especificación de agua adecuada?			
MATERIALES QUE ENTRAN EN CONTACTO CON SISTEMAS DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO				
39.5	¿Los materiales que entran en contacto con la WPU, incluidas las tuberías, válvulas y accesorios, sellos, diafragmas e instrumentos, son seleccionados para cumplir los siguientes objetivos?:			
39.5.1	Compatibilidad. La compatibilidad e idoneidad de los materiales abarca todo el rango de su temperatura de trabajo y posibles sustancias químicas que entrarán en contacto con el sistema en reposo, en funcionamiento y durante la sanitización			
39.5.2	Prevención de lixiviación. Todos los materiales que entran en contacto con la WPU no pasan por lixiviación en el rango de temperaturas de trabajo y sanitización del sistema.			
39.5.3	Resistencia a la corrosión. PW, BHPW y BWFI son altamente corrosivos			
39.6	¿Para evitar la falla del sistema y la contaminación del agua, los materiales seleccionados son apropiados, el método de unión es controlado cuidadosamente y todos los accesorios y componentes son compatibles con las tuberías utilizadas?			
39.7	¿Cuándo se usa acero inoxidable para los sistema WPU, el acero inoxidable es al menos de grado 316?			
39.8	¿El sistema es pasivado después de la instalación inicial o después de una modificación significativa?			
39.9	¿Cuándo se lleva a cabo la pasivación acelerada, el sistema se limpia minuciosamente primero y el proceso de pasivación se realiza de acuerdo con un procedimiento documentado claramente definido?			
39.10	¿Son considerados los siguientes puntos?:			
39.10.1	Acabado interno liso. Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible a la contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de biofilms. Cuando se emplea el almacenamiento en frío y la distribución. ¿El acabado del material interno tiene una rugosidad superficial aritmética promedio de no más de 0,8 micras (Ra)?			

39.10.2	Ensamblaje/juntas/uniones. ¿Los materiales seleccionados del sistema se unen fácilmente mediante soldadura de forma controlada? ¿El control del proceso incluye, como mínimo, la calificación del operador, documentación de la configuración del soldador, piezas de prueba de la sesión de trabajo (cupones), registros de todas las soldaduras e inspección visual de una proporción definida de soldaduras, por ejemplo: 100% soldaduras manuales, 10% soldaduras automáticas?			
39.10.3	Diseño de bridas, uniones y válvulas. ¿Cuándo se utilicen bridas, uniones o válvulas, las mismas son de diseño higiénico o sanitario? ¿Se realizan controles apropiados para garantizar que se usan los sellos y diafragmas correctos y que están ajustados y ajustados correctamente? ¿Las conexiones roscadas son evitadas?			
39.10.4	Documentación. ¿Todos los componentes del sistema están completamente documentados y respaldados por copias originales o certificadas de los certificados de materiales?			
39.10.5	Materiales. ¿La elección del material tiene en cuenta el método de sanitización previsto?			
39.11	¿Alguno de los materiales que entran en contacto con WPU contiene sustancias químicas que serán extraídas por el agua?			
39.12	¿Los plásticos no son tóxicos y son compatibles con todos los productos químicos utilizados?			
39.13	¿Son fabricados con materiales que al menos cumplen con los estándares mínimos de calidad alimentaria?			
39.14	¿Sus características químicas y biológicas cumplen con las especificaciones o recomendaciones de la farmacopea?			
39.15	¿Se toman precauciones para definir los límites operacionales para las áreas donde se reduce la circulación del agua y no se puede lograr un flujo turbulento?			
39.16	¿Está definido el caudal mínimo y los volúmenes de cambio?			
SISTEMAS DE SANITIZACIÓN Y CONTROL DE BIOCARGA				
39.17	¿ Los equipos de tratamiento de agua, almacenamiento y distribución utilizados para BPW, BHPW y BWFI están provistos de características para controlar la proliferación de organismos microbiológicos durante el uso normal, así como técnicas para sanitizar el sistema después de la intervención para mantenimiento o modificación?			
39.18	¿Las técnicas empleadas son considerarse durante el diseño del sistema y se toman en cuenta la interdependencia entre los materiales y las técnicas de sanitización?			
39.19	¿Cuándo se requieren temperaturas más bajas (<65 °C) debido a los procesos de tratamiento del agua empleados o los requisitos de temperatura para el agua en uso, se toman precauciones especiales para prevenir la entrada y proliferación de contaminantes microbiológicos?			
REQUISITOS DEL RECIPIENTE O TANQUE DE ALMACENAMIENTO				
39.20	¿La capacidad del recipiente de almacenamiento es determinado sobre la base de los siguientes requisitos?:			

39.20.1	Es necesario proporcionar una capacidad intermedia de almacenamiento entre la tasa de generación estacionaria del equipo de tratamiento de agua y la demanda simultánea potencialmente variable de los puntos de uso			
39.20.2	El equipo de tratamiento de agua opera de manera continua durante períodos significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que se producen Cuando el equipo enciende y apaga con demasiada frecuencia			
39.20.3	La capacidad es suficiente para proporcionar capacidad de reserva a corto plazo en caso de falla del equipo de tratamiento de agua o incapacidad para producir agua debido a un ciclo de saneamiento o regeneración. Al determinar el tamaño de dicha capacidad de reserva, es considerado proporcionar suficiente agua para completar un lote de proceso, sesión de trabajo, rotación de tanques por recirculación para minimizar el estancamiento u otro período lógico de demanda.			
39.21	¿Es tomado en cuenta para el control eficiente de la contaminación, lo que se detalla a continuación?:			
39.21.1	El uso de dispositivos de pulverización o distribuidores es considerado en los sistemas de almacenamiento para humedecer las superficies durante el funcionamiento normal, la sanitización química y/o térmico			
39.21.2	Las boquillas dentro de los recipientes de almacenamiento son configurados para evitar zonas muertas donde pueda albergarse contaminación microbiológica			
39.21.3	Los filtros de ventilación se instalan en los recipientes de almacenamiento para permitir la fluctuación del nivel interno de líquido. Los filtros retienen a las bacterias, son hidrofóbicos e idealmente están configurados para permitir la prueba de integridad in situ. El uso de filtros de ventilación climatizados son considerados para el almacenamiento a altas temperaturas o sistemas que utilizan sanitización térmica periódica para evitar la condensación dentro de la matriz del filtro			
39.21.4	Cúando se proporcionen válvulas liberadoras de presión y discos de ruptura en los recipientes de almacenamiento para protegerlos de una presurización insuficiente o excesiva, estos dispositivos son de diseño sanitario. Los discos de ruptura están provistos de indicadores de ruptura externos para garantizar que se detecte la pérdida de la integridad del sistema			
REQUISITOS DE LA TUBERÍA PARA DISTRIBUCIÓN DE AGUA				
39.22	¿La distribución de BPW, BHPW y BWFI se logra utilizando un circuito de tubería de circulación continua?			
39.23	¿Se controla la proliferación de contaminantes dentro del tanque de almacenamiento y el circuito de distribución?			
39.24	¿Se proporciona una buena justificación para usar un sistema de una sola vía sin recirculación?			

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

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

	Desarrollar rangos de operación apropiados			
	Desarrollar y finalizar los procedimientos de operación, limpieza, sanitización y mantenimiento			
	Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida			
	Usar y perfeccionar los procedimientos operativos estándar (sus siglas en inglés SOPs) de operación, mantenimiento, sanitización y resolución de problemas			
	Verificar los niveles de alerta provisionales			
	Desarrollar y perfeccionar el procedimiento para las fallas de prueba			
	Fase 2			
40.10	¿Se emplea otro período de prueba de dos semanas más para realizar un monitoreo intensivo adicional mientras se implementan todos los SOPs perfeccionados después de la finalización satisfactoria de la fase 1?			
	¿El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que en la fase 1?			
	¿El enfoque del estudio comprende?:			
40.10.1	Demostrar que la operación es consistente dentro de los rangos establecidos			
40.10.2	Demostrar que la producción y la entrega de agua es consistente con la cantidad y calidad requeridas Cuando el sistema se opera de acuerdo con los SOPs			
	Fase 3			
40.11	¿Se ejecuta durante un año después de la finalización satisfactoria de la fase 2?			
	¿Los objetivos de este tipo de estudio incluye?:			
40.11.1	Demostrar un rendimiento confiable durante un período prolongado			
40.11.2	Garantizar que se evalúen las variaciones estacionales			
40.11.3	¿La ubicación de muestro, las frecuencias de muestreo y las pruebas se realizan conforme al patrón de rutina normal según los procedimientos establecidos probados durante las fases 1 y 2?			
MONITOREO CONTINUO DEL SISTEMA				
40.12	¿Después de completar la fase 3 del programa de calificación para el sistema WPU, se realiza una revisión del sistema?			
40.13	¿Después de esta revisión, se establece un plan de monitoreo de rutina basado en los resultados de la fase 3?			
40.14	¿El monitoreo incluye una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarma apropiadamente calificados) para el monitoreo de parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total, y ensayos realizados en muestras fuera de la línea para atributos físicos, químicos y microbiológicos?			
40.15	¿Las muestras fuera de línea son tomadas de puntos de uso o puntos de muestreo específicos donde los puntos de uso no pueden ser muestreados?			
40.16	¿Todas las muestras de agua se toman usando la misma metodología que se detalla en los procedimientos de producción?			

40.17	¿Existe un procedimiento adecuado de enjuague y drenaje en su lugar?			
40.18	¿Las pruebas se llevan a cabo para garantizar que se cumplan las especificaciones de la farmacopea aprobada y con las especificaciones de la compañía?			
40.19	¿Los datos de monitoreo están sujetos a análisis de tendencias (la tendencia normalmente debe estar entre ± 2 sigma)?			
40.20	¿Se establecen niveles adecuados de alerta y acción basados en datos históricos reportados?			
40.21	¿Cualquier tendencia que exceda con frecuencia los límites de alerta desencadena una investigación exhaustiva de la causa raíz, seguida de las acciones correctivas apropiadas?			
MANTENIMIENTO DE SISTEMAS DE AGUA				
40.22	¿Los sistemas WPU se mantienen de acuerdo con un programa de mantenimiento controlado y documentado?			
40.23	¿El programa de mantenimiento utilizado toma en consideración lo siguiente?:			
40.23.1	Frecuencia definida para los elementos del sistema			
40.23.2	El programa de calibración			
40.23.3	SOPs para tareas específicas			
40.23.4	Control de repuestos aprobados			
40.23.5	Establecer un plan de mantenimiento e instrucciones claras			
40.23.6	Revisión y aprobación de los sistemas para uso al finalizar el trabajo			
40.23.7	Registro y revisión de problemas y fallas durante el mantenimiento			
REVISIONES DEL SISTEMA				
40.24	¿Los sistemas WPU (BPW, BHPW y BWFI) se revisan a intervalos regulares apropiados?			
40.25	¿El equipo de revisión comprende representantes de ingeniería, control de calidad, microbiología, operaciones y mantenimiento?			
40.26	¿La revisión considera los siguientes puntos?:			
40.26.1	Cambios realizados desde la última revisión			
40.26.2	Desempeño del sistema			
40.26.3	Confiabilidad			
40.26.4	Tendencias de calidad			
40.26.5	Eventos de falla			
40.26.6	Investigaciones			
40.26.7	Resultados fuera de especificaciones del monitoreo			
40.26.8	Cambios a la instalación			
40.26.9	Documentación de instalación actualizada			
40.26.10	Libros de registro			
40.26.11	El estado del listado actual de procedimientos (SOPs)			
40.27	¿Para sistemas nuevos o sistemas que muestran inestabilidad o falta de fiabilidad, también se revisa lo siguiente?:			
40.27.1	Necesidad de investigación			

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

EVALUACIÓN DEL RIESGO				
42.4	¿Las evaluaciones de riesgos se llevan a cabo para determinar los riesgos potenciales para los operadores y el medio ambiente?			
42.5	¿La evaluación de riesgos determina qué fases de la producción del producto y los ciclos de control, cumplen con los requisitos de estas pautas?			
42.6	¿Las evaluaciones de riesgos aplicables al medio ambiente incluyen la contaminación del aire y la contaminación por efluentes líquidos?			
42.7	¿Los datos toxicológicos disponibles, como los niveles permisibles de exposición ocupacional (OEL) para el producto, se toman en cuenta al realizar la evaluación de riesgos?			
42.8	¿Se protege a los productos contra la contaminación y la contaminación cruzada?			
EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL Y SISTEMAS DE AIRE RESPIRABLE				
42.9	¿El equipo de protección personal se encuentra disponible?			
42.10	¿El personal se encuentra debidamente capacitado y evaluado en el uso de los sistemas de aire respirable?			
42.11	¿El traje protector incluye una máscara protectora para el sistema de aire respirable?			
42.12	¿Se realiza una última filtración con un filtro HEPA clasificado como filtro H13 según EN 1822 (norma europea)?			
42.13	¿Existe un sistema de respaldo para el suministro de aire, en caso de que el sistema principal falle?			
42.14	¿El cambio del suministro normal al suministro de respaldo es automático?			
42.15	¿El sistema de suministro de aire cuenta con un sistema de monitoreo?			
42.16	¿El sistema de suministro de aire cuenta con un sistema de señales y alarmas? Tales como:			
42.16.1	a. falla del suministro principal de aire			
42.16.2	b. temperatura fuera de especificación (OOS)			
42.16.3	c. humedad OOS			
42.16.4	d. dióxido de carbono (CO ₂) OOS			
42.16.5	e. monóxido de carbono (CO) OOS			
42.16.6	f. dióxido de azufre (SO ₂) OOS			
42.16.7	En caso de suministrar el aire a través de un sistema central, ¿la tubería es de acero inoxidable?			
PROTECCIÓN DEL MEDIO AMBIENTE				
42.17	¿La atmósfera externa y el público en las cercanías de la instalación están protegidos de posibles daños por sustancias peligrosas?			
42.18	En caso de realizar descarga de efluente, ¿el efluente líquido es tratado antes de ser descargado a un drenaje municipal?			
DISEÑO DE LA INSTALACIÓN				
42.19	¿El diseño y construcción de las instalaciones, evitan la entrada o salida de contaminantes?			
42.20	¿Los vestuarios tienen lockers y asientos?			

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

42.31	¿Cuentan con un medio de contención y protección del operador?			
42.32	¿Existe una descripción del sistema que incluya dibujos esquemáticos que detallen los filtros y sus especificaciones, la cantidad de cambios de aire por hora, los gradientes de presión, las clases de sala blanca y las especificaciones relacionadas?			
42.33	¿Existe una indicación de los gradientes de presión que se controlan mediante indicadores de presión digitales o analógicos?			
42.34	¿Cuenta con un suministro de energía de emergencia?			
UNIDADES DE TRATAMIENTO DE AIRE				
42.35	¿Las unidades de tratamiento de aire (UTA) que suministran aire a la instalación cumplen con los requisitos de la AHU, tal como se detalla en Aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos?			
42.36	¿La decisión de usar aire de retorno o aire recirculado se tomó en base a una evaluación de riesgos?			
42.37	¿Se usan principios de gestión de riesgos para abordar el potencial de contaminación cruzada Cuando se utilizan ruedas de energía?			
42.38	¿Si el aire de retorno recircula, ¿se pasa por un sistema de filtración antes de volver a introducirse en el suministro AHU?			
42.39	¿El aire de retorno pasa a través de dos juegos de filtros HEPA en serie?			
42.40	¿El arranque y la detención de los ventiladores de aire de suministro y de escape, y los ventiladores del sistema asociados, están sincronizados de manera que las instalaciones conserven su presión de diseño y las relaciones de flujo durante el arranque y el apagado?			
42.41	¿El procesamiento se detiene Cuando los ventiladores no se encuentran en funcionamiento?			
CAJAS DE FILTRO DE CAMBIO SEGURO				
42.42	¿Las cajas de filtro de cambio seguro o de bolsa en bolsa están diseñadas adecuadamente para proporcionar protección al operador y evitar que el polvo de los filtros entre en la atmósfera Cuando se cambian los filtros?			
42.43	¿Los filtros finales en la unidad de cambio seguro son filtros HEPA con al menos una clasificación H13?			
42.44	¿Los filtros de pre-filtración son removibles mediante el método de bolsa en bolsa?			
42.45	¿Todos los bancos de filtros están provistos de medidores de indicación diferencial de presión para indicar la carga de polvo del filtro y la vida útil restante de los filtros?			
42.46	¿Las conexiones de los tubos en la carcasa del filtro están provistas de llaves de paso, para una extracción o calibración segura de los medidores?			
42.47	¿El monitoreo de los filtros se realiza en intervalos regulares para evitar la carga excesiva del filtro?			
42.48	¿Se proporciona un sistema de amortiguación de derivación para que el aire pueda circular a través de los filtros HEPA, mientras que los puertos de escaneo están abiertos?			

42.49	¿Se usa un sistema de ventilador de refuerzo independiente, con amortiguadores de cierre apropiados?			
42.50	¿Todos los sistemas de escape de la instalación, incluidos los sistemas de extracción de polvo, el sistema de vacío de escape, el secador del lecho fluidizado y el escape de la bandeja de recubrimiento, pasan a través de cajas de filtros de cambio seguros antes de ser expulsados a la atmósfera?			
42.51	¿Todos los puntos de escape fuera del edificio están ubicados lo más lejos posible de los puntos de entrada de aire?			
42.52	¿Todos los puntos de salida están a un nivel alto para minimizar la posibilidad de reentrada de aire de escape?			
42.53	¿Cuenta con un colector de polvo o una cámara de bolsas?			
42.54	¿Cuenta con aspiradoras portátiles y colectores de polvo portátiles equipados con filtros H13 HEPA?			
42.55	¿El personal cuenta con un equipo de protección personal adecuado?			
42.56	¿Se cuenta con registros de la eliminación segura de todos los filtros y el polvo contaminados?			
SISTEMAS DE DESCONTAMINACIÓN PERSONAL				
42.57	¿Cuenta con ducha de aire / ducha de niebla / ducha de agua o algún dispositivo apropiado, se debe evitar que los contaminantes salgan de la instalación en las prendas del personal?			
42.58	¿La filtración del aire suministrado y del aire de retorno o escape cumple con los mismos estándares de filtración que se utilizan en las instalaciones de fabricación?			
42.59	¿El personal se cambia a prendas limpias después de haberse duchado?			
TRATAMIENTO DEL EFLUENTE				
42.60	¿El efluente de los desechos líquidos y sólidos se maneja de tal manera que no presente un riesgo de contaminación para el producto, el personal o el medio ambiente?			
42.61	¿Todos los efluentes son desechados de manera segura?			
42.62	¿Los medios de eliminación de los efluentes, son documentados?			
42.63	En caso de usar contratistas externos para la eliminación del efluente, ¿cuentan con la certificación que les autorice a manipular y tratar los productos peligrosos?			
MANTENIMIENTO				
42.64	¿ Se realiza mantenimiento regular, para asegurar que todos los parámetros permanezcan dentro de las tolerancias especificadas?			
CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN				
42.65	¿La calificación y validación del sistema se lleva a cabo como se describe en otras directrices de la OMS?			
SECCIÓN VI				
43	CALEFACCIÓN, VENTILACIÓN Y SISTEMAS DE AIRE ACONDICIONADO PARA FORMAS FARMACÉUTICAS NO ESTÉRILES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
43.1	¿La prevención de la contaminación y la contaminación cruzada es una consideración esencial del diseño del sistema HVAC?			