

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA)

GUÍA PARA INSPECTORES

A los fines de la presente norma se entenderá por “PRODUCTO” al material de partida, intermediarios o IFAs que comercialice el establecimiento.

	CAPITULO1
1.0	ADMINISTRACIÓN E INFORMACIÓN GENERAL

1.1	¿Cuál es la razón social de la empresa?
1.2.	¿Existe autorización del funcionamiento del establecimiento por la ANMAT?
1.3	¿Se desarrollan exclusivamente actividades que están dentro del ámbito de la ANMAT?
1.3.1	Se elaboran IFA para la preparación de medicamentos no destinados a la medicina humana?
1.3.2	De ser así, son los mismos y con los mismos requisitos de calidad que los IFA destinados a medicamentos para uso en medicina humana?
1.4	¿Existe prueba de inscripción del DT y/o Co-DT ante la ANMAT?
1.5	¿El Director Técnico y/o Co-DT o profesional / persona responsable según organigrama de la empresa están presentes?
1.6	¿La empresa posee habilitación emitida por Organismos Provinciales y/o Municipales competentes para su funcionamiento?
1.7	¿Fueron exhibidos los planos de distribución de áreas aprobados por la ANMAT?
1.7.1	¿Coinciden con la realidad actual?
1.7.2	En caso de no responder a la realidad actual, señalar los comentarios en observaciones
1.8	¿La empresa realiza actividades de producción en terceros?
1.9	¿Existe documentación que certifique la inscripción/ habilitación por parte de la Autoridad Sanitaria Competente de los laboratorios terceristas contratados?
1.10	¿La empresa realiza actividades de producción para terceros?
1.11	¿Existen contratos que vinculen las partes?
	PSICOTRÓPICOS Y ESTUPEFACIENTES
1.12	¿Se manipulan y/o elaboran IFA psicotrópicos o estupefacientes?

	CAPITULO 2
2.0	RECURSOS HUMANOS
2.1	¿Existen Procedimientos Operativos Normalizados (PON) relativos al personal, incluyendo calificación profesional, capacitación, vestimenta e higiene?
2.2	¿Existe un organigrama completo de la empresa?
2.3	¿Existen descripciones de funciones para el personal ligado a operaciones de producción y control?
2.4	¿Existe personal capacitado en los diferentes niveles de las actividades de producción y control en cantidad adecuada?
2.5	¿Existe un programa de inducción en Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para nuevos empleados?
2.6	¿Existe un programa de capacitación continua para todo el personal?
2.6.1	¿Se mantienen y son evaluados los registros?
2.7	¿La admisión del personal es precedida de un control médico?
2.8	¿El personal de planta es sometido a control de examen médico periódico?
2.9	¿Tiene el personal obligación de comunicar problemas de salud?
2.10	¿Existe un programa de vigilancia médica para garantizar la protección del personal y del producto?
2.11	¿Existen procedimientos escritos para la identificación del personal con enfermedades infecciosas y para evitar el contacto de estas con productos?
2.11.1	¿Se llevan registros?

CAPITULO 3	
3.0	ESTRUCTURA EDILICIA E INSTALACIONES
3.1	Diseño y construcción
3.1.1	El aspecto externo del edificio ¿presenta buena conservación (ausencia de rajaduras, pintura descascarada, filtraciones, etc.)?
3.1.2	¿Existen fuentes de polución o contaminación ambiental en el área circundante al edificio?
3.1.2.1	En caso afirmativo, ¿se adoptan medidas de resguardo?
3.1.3	Los espacios libres y no productivos pertenecientes a la empresa ¿se encuentran en condiciones de orden y limpieza?
3.1.4	Las vías de acceso a la planta ¿están pavimentadas y/o construidas de manera tal que el polvo no sea fuente de contaminación en el interior de la planta?
3.1.5	¿El diseño de la planta permite una fácil limpieza y mantenimiento?
3.1.6	¿Se dispone de espacio adecuado para la ubicación del equipamiento?
3.1.7	¿El equipamiento ubicado en el exterior, brinda una adecuada protección para evitar la contaminación de su contenido?
3.1.8	El flujo de materiales y personal ¿Es adecuado para evitar la contaminación?
3.1.9	¿Existen procedimientos de circulación de materiales y personal? ¿Se cumple con los procedimientos?
3.1.10	Los pasillos de circulación ¿Se encuentran despejados?
3.1.11	¿Están definidas y disponibles al menos las siguientes áreas de depósito y anexas: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Recepción de materiales e insumos. <input type="checkbox"/> Expedición productos. <input type="checkbox"/> Muestreo de materiales entrantes <input type="checkbox"/> Cuarentena (antes de liberación o rechazo) de materiales entrantes y de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) e Intermediarios (IM) <input type="checkbox"/> Materiales aprobados <input type="checkbox"/> Materiales rechazados <input type="checkbox"/> Materiales devueltos <input type="checkbox"/> Materiales retirados del mercado
3.1.12	¿Se encuentran separadas las áreas de Control de Calidad de las de Producción?
3.2	Áreas Auxiliares
3.2.1	¿Están accesibles para el personal vestuarios y sanitarios limpios ordenados y ventilados? ¿Están separados de las áreas de elaboración?
3.2.1.1	¿Estos incluyen: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Agua fría y caliente <input type="checkbox"/> Jabón líquido o detergente <input type="checkbox"/> Sistemas higiénicos de secado de manos <input type="checkbox"/> Área de duchas en caso necesario <input type="checkbox"/> Armarios separados para la ropa de calle y la de trabajo a fin de evitar la contaminación entre ambas
3.2.1.2	El piso, paredes y techo ¿están en buen estado de conservación?
3.2.1.3	Su ubicación y diseño ¿permite el ingreso a planta con la vestimenta correspondiente?
3.2.1.4	¿Existen recipientes recolectores de residuos en los vestuarios?
3.2.1.5	¿El mobiliario esta en buenas condiciones y es de fácil limpieza?
3.2.1.6	¿Hay instrucciones gráficas visibles para la correcta colocación de la vestimenta en los vestuarios y en las áreas donde se requiere?
3.2.2	¿Se instruye al personal a lavarse y/o desinfectarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción?
3.2.3	¿Está prohibido fumar, comer, beber y mascar en la planta de producción?
3.2.4	¿Existe un salón comedor?
3.2.4.1	De existir, ¿se encuentra separado de las áreas de producción?
3.2.4.2	En caso de no disponer de un salón comedor, ¿existen áreas de refrigerio o descanso?

3.2.4.3	Se evita que el personal esté en las áreas de comedor y/o refrigerio con ropa de trabajo que haya estado expuesta a materias primas, intermediarios o productos en cualquiera de las etapas de producción?
3.3	Áreas segregadas
3.3.1	¿Existen áreas independientes y autónomas para la elaboración de sustancias altamente sensibilizantes, de alta actividad farmacológica o alta toxicidad, tales como betalactámicos, citostáticos/citotóxicos y hormonas?
3.3.2	¿Son esas áreas, sus servicios y equipos, independientes y autónomos?
3.3.3	¿Existen medidas para evitar la contaminación cruzada entre materiales que se trasladan de un área segregada a otra?
3.4	Iluminación
3.4.1	¿La iluminación se considera suficiente y su diseño e instalación facilita la limpieza, el mantenimiento y las distintas operaciones?
3.5	Desagües y Residuos
3.5.1	¿Se descartan todos los desechos y residuos en forma sanitaria y de manera inocua identificándose los contenedores y conductos respectivos?
3.6	Sanitización y Mantenimiento
3.6.1	¿Se encuentran las instalaciones en buenas condiciones de mantenimiento y limpieza?
3.6.2	¿Se encuentran disponibles procedimientos para la limpieza y/o inactivación de instalaciones y equipos? ¿En los mismos se asignan responsabilidades para la sanitización y se describen programas, métodos y equipamiento?
3.6.3	¿Existe un programa escrito de control de plagas así como un registro de su ejecución?
3.6.4	¿Existe un Procedimiento Operativo Normalizado (PON) que describa el procedimiento de control de plagas?
3.6.5	¿Indica las sustancias utilizadas para tal fin?
3.6.6	Las sustancias empleadas ¿están autorizadas por la Autoridad Sanitaria competente?
3.6.7	¿El procedimiento garantiza que se evite que roenticidas y/o agentes fumigantes contaminen materias primas, materiales de acondicionamiento, productos semielaborados y productos terminados?

	CAPITULO4
4.0	SISTEMAS DE SERVICIOS
4.1	Servicios
4.1.1	¿Existe un programa de calificación y monitoreo continuo de los servicios de apoyo críticos (HVAC, agua, etc.)?
4.1.1.1	Se cumple con el programa?
4.1.2	¿Se dispone de esquemas tipo diagramas de flujo para los sistemas de los distintos servicios?
4.1.3	¿Existen sistemas de <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ventilación <input type="checkbox"/> inyección de aire filtrado <input type="checkbox"/> extracción de aire <input type="checkbox"/> aspiración localizada de polvos en las áreas productivas que lo requieran según las operaciones, en especial en las áreas donde los IFA se encuentran expuestos al medio ambiente?
4.1.3.1	¿Las áreas que lo requieran cuentan con registradores de presión diferencial, temperatura y humedad?
4.1.4	¿En caso de utilizarse aire comprimido, el mismo está libre de agua y aceite?

4.1.5	El control de aire recirculado, ¿es suficiente para evitar la contaminación y la contaminación cruzada?
4.1.6	¿Están correctamente identificadas las cañerías permanentes?
4.1.7	¿Están diseñados los desagües a modo de evitar el reflujos?
4.2	Sistemas de Agua
4.2.1	¿Cuál es la procedencia del agua utilizada en la empresa? <input type="checkbox"/> Red pública <input type="checkbox"/> Pozos artesianos, semiartesianos <input type="checkbox"/> Otros (describir)
4.2.2	En caso de ser necesario, ¿se hace algún tratamiento para potabilizar el agua antes de su almacenamiento?
4.2.3	El tratamiento elegido ¿garantiza la potabilización?
4.2.4	¿La empresa posee tanques de agua?
4.2.4	¿Existen procedimientos operativos normalizados para la limpieza de los tanques de agua?
4.2.4.1	¿Se hace la limpieza con frecuencia al menos anual?
4.2.4.2	¿Se exhiben registros?
4.2.5	¿Se realizan los controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable?
4.2.5.1	¿Con qué frecuencia?
4.2.5.2	¿Se exhiben registros?
4.2.6	¿Son rotados los sitios de muestreo?
4.2.7	¿El agua utilizada para el lavado de equipos, utensilios y envases posee al menos calidad de agua potable?
4.2.8	¿Las cañerías visibles utilizadas para el transporte del agua potable están en buen estado de conservación?
4.2.9	¿Existe un programa de mantenimiento preventivo que incluya los componentes del sistema de agua potable?
4.2.9.1	¿Se exhiben registros?
4.2.10	El sistema de obtención de agua, ¿demuestra ser adecuado para el fin utilizado?
4.2.11	El proceso ¿cumple los requerimientos de calidad de agua potable? Si no fuera así, ¿se cuenta con documentación que avale el uso de agua proveniente del propio proceso?
4.2.12	Cuando corresponda usar agua calidad farmacéutica (agua purificada, agua purificada estéril, agua para inyectables) ¿Está validado y monitoreado el sistema de tratamiento de agua con límites de alerta y acción establecidos según las especificaciones de las farmacopeas internacionalmente reconocidas para esa clase de agua?
4.2.13	Cuando se elabora un IFA no es estéril que será utilizado en la elaboración de productos estériles no inyectable, se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua purificada?
4.2.14	Cuando se elabora un IFA estéril que no será utilizado en la elaboración de productos inyectables, se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua purificada estéril?
4.2.15	Cuando se elabora un IFA no estéril pero que será utilizado en la elaboración de productos inyectables, se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua para inyectables?
4.2.16	Cuando se elabora un IFA estéril y apirógeno se utiliza para las etapas de aislamiento y purificación final del IFA al menos agua calidad agua para inyectables?

CAPITULO 5	
5.0	SISTEMAS COMPUTARIZADOS
5.1	¿Están validados los sistemas computarizados relacionados con las BPF?
5.1.1	Si no lo están, es el sistema desafiado y ha sido desafiado?
5.2	¿Se encuentran disponibles las calificaciones de Instalación y Operación de Software y Hardware?
5.3	¿Existe validación retrospectiva para los sistemas que no fueron validados durante la instalación?
5.4	¿Se realizan controles para prevenir el acceso a personas no autorizadas? ¿Existen controles para prevenir cambios en los datos? ¿Existen controles para evitar omisiones en los datos? ¿Existe un documento de registro de cambios en los datos, persona que realiza tales cambios, fecha de origen de datos y fecha de las modificaciones?
5.5	¿Existen procedimientos escritos disponibles para la operación y el mantenimiento de sistemas computarizados?
5.6	¿Se verifica el ingreso de datos críticos en una segunda instancia (segundo operador, o el sistema por sí mismo)?
5.7	¿Se registran e investigan los incidentes del sistema computarizado?
5.8	Los cambios en el sistema computarizado ¿Se realizan mediante procedimientos escritos?
5.9	¿Se protege la información para casos de caídas del sistema? ¿Se realizan Back Ups periódicamente?

CAPÍTULO 6	
6.0	DOCUMENTACIÓN Y REGISTROS
6.1	Sistemas de Documentación y Especificaciones
6.1.1	¿Existen procedimientos escritos describiendo: preparación, revisión, aprobación, y distribución de documentos relacionados con las operaciones fabricación?
6.1.2	¿Existen procedimientos para la emisión, revisión, reemplazo y/o retiro de los documentos controlados? ¿Se registran estas acciones?
6.1.3	¿Existen procedimientos escritos para el manejo de muestras de retención? ¿Está especificado el período de retención?
6.1.4	¿El período de retención de muestras de IFA, es al menos de 1 año posterior a la fecha de vencimiento del lote?
6.1.5	¿Están salvadas, fechadas y firmadas todas las correcciones en los documentos? ¿Son legibles los datos originales?
6.1.6	¿Los documentos, sus copias o formatos electrónicos están disponibles?
6.1.7	¿Están establecidas las especificaciones para todos los materiales, IM críticos e IFAs?
6.1.8	¿Son auténticas y seguras las firmas electrónicas?
6.2	Registros de Uso y Limpieza de Equipos
6.2.1	¿Existen registros de uso, limpieza, sanitización y/o esterilización, mantenimiento y liberación para los equipos?

6.2.2	<p>¿Figura en los registros la siguiente información: ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Fecha <input type="checkbox"/> Hora <input type="checkbox"/> Producto y número de lote <input type="checkbox"/> Persona que realizó la limpieza <input type="checkbox"/> Persona que realizó el mantenimiento
6.2.3	Los registros de limpieza, ¿forman parte del registro de lote?
6.2.4	Se llevan registros de mantenimiento y uso (log books) de equipos de producción y control?
6.3	Registros de Materiales de Partida, IM, Material de Empaque y Rotulado de IFAs
6.3.1	<p>¿Figura en los registros la siguiente información: ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Nombre del Elaborador y el Proveedor. <input type="checkbox"/> Identidad y Cantidad. <input type="checkbox"/> Número de control o identificación del Elaborador. <input type="checkbox"/> Fecha de la recepción. <input type="checkbox"/> Número asignado en la recepción. <input type="checkbox"/> Número de análisis, resultados y conclusión. <input type="checkbox"/> Registros trazables del uso. <input type="checkbox"/> Revisión de documentación de materiales de empaque y rotulado de IFAs mostrando conformidad con las especificaciones. <input type="checkbox"/> Decisión final con aprobación o rechazo.
6.3.2	¿Son mantenidos los formatos maestros de los rótulos aprobados para su comparación con los emitidos?
6.4	Formulas Maestras de Producción
6.4.1	¿Existen instrucciones maestras escritas para la elaboración de cada IM/ IFA, indicando: método de preparación, cumplimiento con especificaciones, fecha y firma del operador y supervisión, mediante firma, por un responsable de Garantía de Calidad?
6.4.2	<p>¿Poseen las guías de producción la siguiente información? :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Nombre del Producto, incluyendo código de identificación en la documentación <input type="checkbox"/> Lista completa de materias primas. <input type="checkbox"/> Establecimiento exacto de las cantidades necesarias de cada materia prima o intermediario o cálculo para cada tamaño de lote, incluyendo la unidad de medida y la justificación de eventuales variaciones en las cantidades <input type="checkbox"/> Área de producción y equipos a utilizar en cada etapa <input type="checkbox"/> Instrucciones detalladas de producción incluyendo: secuencias a seguir, especificaciones del proceso, instrucciones de muestreo, controles en proceso, rangos de los parámetros, tiempos límites para cada etapa, rendimientos esperados y precauciones a seguir; anotaciones especiales <input type="checkbox"/> Instrucciones para el almacenamiento del intermediario/ifas, materiales de acondicionamiento y rotulado, condiciones y tiempos límites
6.5	Registros de Lote
6.5.1	<p>¿Son revisados los Registros de Lote antes de la emisión para asegurar su versión correcta?</p> <p>¿Son fechados y firmados al ser emitidos?</p>
6.5.2	<p>¿Muestran los Registros de Lote un único número de lote?</p> <p>En caso de producciones continuas, ¿se indica fecha y hora de elaboración?</p>

6.5.3	<p>¿Los registros de lote contienen, al menos, la siguiente información de cada etapa significativa del proceso? :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Fecha y Hora (si corresponde) <input type="checkbox"/> Identificación de los equipos principales involucrados en la producción <input type="checkbox"/> Identificación de los materiales utilizados <input type="checkbox"/> Resultados reales registrados para parámetros críticos del proceso <input type="checkbox"/> Muestreo realizado <input type="checkbox"/> Firmas de personas que llevaron a cabo las operaciones y supervisaron las etapas críticas <input type="checkbox"/> Controles de proceso y resultados de análisis de laboratorio <input type="checkbox"/> Rendimiento real en etapas y tiempos del proceso <input type="checkbox"/> Descripción de envases y rótulos utilizados <input type="checkbox"/> Rótulos representativos <input type="checkbox"/> Desvíos detectados, evaluación y su investigación <input type="checkbox"/> Resultados del análisis para la liberación del lote
6.6	Registros de Laboratorio de Control de Calidad
6.6.1	<p>¿Los registros de análisis de laboratorio, contienen, al menos, la siguiente información: ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Descripción de la muestra incluyendo: nombre, N° de Lote, fecha de muestreo, cantidad de muestra, fecha de recepción <input type="checkbox"/> Referencia sobre el método utilizado <input type="checkbox"/> Referencia sobre la preparación de estándares de referencia y/o soluciones de estándares y reactivos <input type="checkbox"/> Registro completo de todos los datos crudos generados: cromatogramas, espectros y otros registros debidamente identificados <input type="checkbox"/> Hoja de cálculo incluyendo por ejemplo unidades de medida, factores de conversión y equivalencias <input type="checkbox"/> Informe final de los resultados y su comparación con los criterios de aceptación <input type="checkbox"/> Fecha y firma de la persona/s que realizó los ensayos <input type="checkbox"/> Fecha y firma de un supervisor sobre revisión de resultados
6.6.2	<p>¿Se mantienen los informes para verificar? :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Eventuales modificaciones en métodos de análisis establecidos <input type="checkbox"/> Calibraciones periódicas de los instrumentos de laboratorio <input type="checkbox"/> Estudios de estabilidad realizados <input type="checkbox"/> Investigaciones sobre resultados fuera de especificaciones
6.7	Revisión de Registros de Lote
6.7.1	¿Existen procedimientos escritos para la revisión de los Registros de Lote?
6.7.2	¿Antes de la liberación de los lotes de IFAs, los registros de producción del lote y los de controles de laboratorio de las etapas críticas del proceso, son revisados y aprobados por Garantía de Calidad/Unidad de Calidad?
6.7.2.1	¿Los registros de producción de lote y de controles de laboratorio de etapas no críticas del proceso, son revisados y aprobados por personal de Producción siguiendo procedimientos aprobados por Garantía de Calidad/Unidad de Calidad?
6.7.3	¿Se analizan los desvíos, resultados fuera de especificaciones y su investigación como parte de la revisión del Registro de Lote, previo a su liberación?
6.7.4	¿Libera Dirección Técnica o profesional autorizado por la misma todos los IFA e IM que son elaborados y comercializados por la empresa?

	CAPÍTULO 7
7.0	MANEJO DE MATERIALES
7.1	Controles Generales
7.1.1	¿Existen procedimientos escritos para el manejo de recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, muestreo, análisis, aprobación y/o rechazo de materiales?

7.1.2	¿Existe un programa para la calificación de proveedores de materiales críticos?
7.1.2.1	Se cumple con el programa?
7.1.3	¿Los materiales de partida críticos son adquiridos a proveedores aprobados por Garantía de Calidad/Unidad de Calidad?
7.1.3.1	¿Los materiales de partida cumplen con las especificaciones?
7.1.4	¿Se conoce el nombre y la dirección del fabricante original en caso que el proveedor no sea el fabricante?
7.1.5	¿Se maneja el cambio de proveedor de materiales de partida críticos de acuerdo a procedimientos escritos de control de cambios?
7.2	Recepción y Cuarentena
7.2.1	Desde el ingreso y hasta su aprobación, ¿son examinados visualmente los materiales para determinar? <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Correcto rotulado <input type="checkbox"/> Contenedores dañados <input type="checkbox"/> Precintos rotos <input type="checkbox"/> Contaminación o alteraciones
7.2.2	¿Los materiales son mantenidos bajo cuarentena para ser muestreados, analizados y examinados hasta su liberación para uso?
7.2.3	Los materiales a ser ingresados en tanques o silos, (solventes o stock en silos) ¿son identificados y aprobados antes de ser mezclados con materiales ya existentes en el stock?
7.2.4	¿Existen procedimientos escritos para evitar la descarga errónea de materiales en el stock existente?
7.2.5	Si los graneles provienen de transportes en tanques cisterna no dedicados, ¿se asegura que no existe contaminación mediante la implementación de? <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> certificado de limpieza de la cisterna <input type="checkbox"/> análisis de trazas de impurezas <input type="checkbox"/> auditorias a proveedores
7.2.6	¿Se encuentran identificados los contenedores principales y sus correspondientes conductos, así como las líneas de llenado?
7.2.7	¿Está identificada con número de lote cada entrega de materiales? ¿Existe un sistema para identificar el estado de cada lote?
7.3	Muestreo y Análisis de Materiales de Producción Recibidos
7.3.1	¿Se realiza al menos un ensayo, antes del uso, para verificar la identidad de cada bulto de materiales de partida?
7.3.2	En caso de proveedores y transportistas calificados, ¿se realiza ensayos de los materiales, a excepción del de identificación que se debe realizar a cada bulto en cada ingreso, a intervalos determinados, relacionados con la frecuencia de ingresos de esos materiales?
7.3.3	¿Son representativas del total de lote las muestras analizadas?
7.3.4	En los métodos de muestreo, ¿se describe? <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Norma de muestreo <input type="checkbox"/> N° de contenedores a ser muestreados. <input type="checkbox"/> De qué parte del contenedor se toma la muestra. <input type="checkbox"/> Instrumentos/ utensilios a ser utilizados <input type="checkbox"/> Cantidad de muestra a ser tomada.
7.3.5	¿Se realiza el muestreo en áreas definidas, diseñadas para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada?
7.3.6	¿Se identifican los contenedores que fueron muestreados?
7.4	Almacenamiento
7.4.1	¿Se almacenan los materiales en ambientes con condiciones de temperatura y humedad acorde a sus especificaciones de conservación y de manera de prevenir degradación, contaminación y contaminación cruzada?
7.4.2	¿Se almacenan los bultos separados del piso para facilitar la limpieza? ¿Se almacenan los bultos separadamente para facilitar la inspección?

7.4.3	¿Cumplen los materiales sus respectivas condiciones de almacenamiento? ¿Para su uso, se sigue el principio FEFO?
7.4.4	¿Son mantenidos en un sector de acceso restringido los materiales rechazados para prevenir su uso en la elaboración?
7.5	Reevaluación
7.5.1	¿Esta determinado en base a estudios previos el tiempo máximo y condiciones de almacenamiento de materiales de partida e IM?

CAPÍTULO 8	
8.0	PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO
8.1	Operaciones de Producción
8.1.1	¿Esta definido por la empresa el punto de inicio de la producción de los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs)?
8.1.2	¿Existe un fundamento para esta decisión?
8.1.3	¿Están identificados las etapas críticas y los puntos críticos de control?
8.1.4	Las balanzas e instrumentos de medición, ¿poseen precisión para el uso propuesto?
8.1.5	Los contenedores con material fraccionado, ¿poseen un rótulo indicando nombre del material, número de lote o de control, peso o medida en el nuevo envase y fecha de reanálisis (si son aplicables)?
8.1.6	¿Se verifican las operaciones de pesada o fraccionamiento por personal de Producción?
8.1.7	¿Son corroboradas, o sujetas a un control equivalente, todas las operaciones críticas?
8.1.8	¿Se comparan los rendimientos reales con los esperados en las distintas etapas de producción?
8.1.9	¿Se investigan explican y documentan las desviaciones en los rendimientos asociados con etapas críticas para determinar su impacto en la calidad de los lotes resultantes?
8.1.10	¿Se investiga, explica y documenta cualquier desviación ocurrida?
8.1.11	¿Existen en los equipos rótulos de estado o puede conocerse su estado de alguna otra manera?
8.2	Tiempos Límites
8.2.1	¿Se cumplen los tiempos límites especificados en las instrucciones de producción?
8.2.2	¿Están determinadas las condiciones de almacenamiento que aseguren la aptitud de uso de los intermediarios necesarios para procesos posteriores?
8.3	Muestreo y Controles en Proceso
8.3.1	¿Están establecidos por Garantía de Calidad los puntos críticos del proceso para monitorear la evolución y el control de las distintas etapas del mismo?
8.3.2	¿Están escritos y aprobados los controles críticos en proceso, monitoreo de procesos críticos, incluyendo puntos críticos de control y métodos utilizados?
8.3.3	¿Se encuentra calificado el personal de producción que realiza los controles en proceso y documenta los resultados en el registro de lote?
8.3.4	¿Existen procedimientos escritos para métodos de muestreo de materiales en proceso, IFAs e IM basados en prácticas científicas?
8.3.5	¿Se asegura que el muestreo no cause contaminación en la muestra ni en el producto?
8.4	Mezclado de Lotes de Intermediarios e IFAs
8.4.1	¿Se evita mezclar lotes fuera de especificación con otros lotes elaborados, con el propósito de cumplir con las especificaciones?
8.4.2	¿Los lotes incorporados en las mezclas, son elaborados usando procesos establecidos y analizados individualmente antes del mezclado, cumpliendo todos con sus especificaciones?
8.4.3	¿Está correctamente documentada la operación de mezclado de lotes?

8.4.4	¿Se analiza el lote producto de la mezcla para evaluar conformidad con las especificaciones?
8.4.5	¿Existe trazabilidad retrospectiva del lote mezcla a los lotes individuales?
8.4.6	Si se conoce que ciertos parámetros físicos de los IFAs resultantes de la mezcla son críticos, por ejemplo los usados en formas sólidas orales o suspensiones, ¿se encuentran validadas las operaciones de mezclado a fin de demostrar la homogeneidad de los lotes?
8.4.7	¿Cuando el proceso de mezclado afecta la estabilidad de los lotes, se realizan estudios de estabilidad a los lotes mezcla?
8.4.8	¿Se basa la fecha de vencimiento o reanálisis en el lote más antiguo de la mezcla?
8.5	Control de la Contaminación
8.5.1	¿Se asegura mediante controles adecuados de los materiales remanentes transferidos al siguiente paso del proceso de sucesivos lotes de un mismo IM o IFA, que no está afectado el perfil de impurezas del producto final?
8.5.2	¿Se toman precauciones en las operaciones de producción para evitar la contaminación de IM e IFAs con otros materiales?
8.5.3	¿Se toman precauciones específicas para evitar la contaminación luego de la purificación de los IFAs?

	CAPÍTULO 9
9.0	ENVASADO Y ROTULADO IDENTIFICATORIO DE IFAS E INTERMEDIARIOS
9.1	Generalidades
9.1.1	¿Existen procedimientos escritos donde se describe recepción, identificación, cuarentena, muestreo, análisis y liberación de materiales de empaque y rótulos?
9.1.2	¿Están establecidas las especificaciones para todos los materiales de empaque y rótulos?
9.1.3	¿Se mantienen registros de cada ingreso de materiales de empaque y rótulos?
9.2	Materiales de Empaque
9.2.1	¿Existe evidencia documentada de que el material de empaque y/o contenedores proveen adecuada protección contra deterioro o contaminación durante el transporte y almacenamiento?
9.2.2	¿Se encuentran limpios los contenedores de modo que sean adecuados para el fin propuesto?
9.2.3	¿Existen procedimientos escritos para la limpieza de los contenedores? ¿Son eliminadas completamente las etiquetas anteriores?
9.3	Emisión y Control de Rótulos
9.3.1	¿Se encuentra restringido el acceso al área de depósito de los rótulos y etiquetas?
9.3.2	¿Existen procedimientos para la conciliación de etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas? ¿Se encuentran las diferencias investigadas y aprobadas por Garantía de Calidad?
9.3.3	¿Se destruyen las etiquetas codificadas con N° de lote y Vencimiento no utilizadas? ¿Son destruidos todos los rótulos vencidos y obsoletos? ¿Se documenta estas actividades?
9.3.4	¿Son chequeados los dispositivos de impresión para verificar que las impresiones cumplen con las especificaciones del registro de lote? ¿Se realiza una inspección para corroborar el correcto rotulado sobre los productos empacados?
9.3.5	¿Se incluye un ejemplar del rótulo representativo correspondiente en el registro de lote?
9.4	Operaciones de Envasado y Rotulado
9.4.1	¿Existen procedimientos escritos para asegurar que se utilizan los materiales de empaque y rótulos correctos?
9.4.2	¿Existe separación física o virtual cuando se realizan varias operaciones de envase y rotulado al mismo tiempo?

9.4.3	<p>Los rótulos, ¿incluyen, al menos, la siguiente información: ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Nombre del producto <input type="checkbox"/> N° de Lote o código <input type="checkbox"/> Fecha de vencimiento o de reanálisis <input type="checkbox"/> Condiciones de Almacenamiento (cuando esta información es crítica para asegurar la calidad)
9.4.4	<p>Si los IM/IFAs son transferidos fuera del control del fabricante, ¿se incluye en el rótulo la siguiente información (además de lo indicado en 9.4.3): ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Nombre y dirección del fabricante. <input type="checkbox"/> Cantidad <input type="checkbox"/> Condiciones especiales de transporte (si es aplicable). <input type="checkbox"/> Condiciones especiales de almacenamiento (si es aplicable). <input type="checkbox"/> Requerimientos legales (si es aplicable). <p>Para los IFAs que poseen fecha de vto. y/o reanálisis, ¿se indica la fecha de vencimiento o reanálisis en el rotulo y/o en el certificado de análisis?</p>
9.4.5	¿Son inspeccionadas las instalaciones para empaque y rotulado antes de su uso para asegurar que no existen materiales que no corresponden al lote elaborado, documentándose su realización?
9.4.6	¿Se utilizan precintos o sellos en los envases de IFAs o IM transferidos a destinos fuera del control del fabricante que alerten al receptor acerca de la posibilidad de haber sido violados y que el producto se halle alterado?

	CAPÍTULO 10
10.0	ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN
10.1	Procedimientos de Almacenamiento
10.1.1	<p>¿Existen áreas adecuadas de depósito de materiales?</p> <p>¿Requieren los materiales humedad y temperatura controladas?</p> <p>¿Existen registros de las condiciones de almacenamiento mantenidas?</p>
10.1.2	¿Se dispone de áreas dedicadas a cuarentena, productos rechazados, devoluciones o productos recuperados y retiros del mercado o existe un sistema alternativo para prevenir su uso no autorizado o accidental hasta que se tome una decisión sobre su destino?
10.2	Procedimientos de Distribución
10.2.1	¿Se asegura que los productos no sean distribuidos fuera de la empresa antes de la liberación por Garantía de Calidad y Dirección Técnica?
10.2.2	¿Se asegura que las condiciones de transporte no producen efectos adversos en la calidad del producto?
10.2.3	El fabricante, ¿toma medidas para asegurar que el responsable del transporte conoce y cumple con las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte?
10.2.4	<p>¿Posee un sistema de registro de distribución que facilite la recuperación de los lotes en caso de retiro del mercado?</p> <p>¿Existen procedimientos escritos para el retiro del mercado?</p>

	CAPÍTULO 11
11.0	CONTROL DE CALIDAD

11.1	Controles Generales
11.1.1	¿Se dispone de instalaciones de laboratorio de control de calidad adecuadas para llevar a cabo los controles?
11.1.2	¿Existen procedimientos escritos para muestreo, evaluación, aprobación o rechazo, registro y archivo de datos de laboratorio y procedimientos de análisis revisados y aprobados por Garantía de Calidad?
11.1.3	¿Las especificaciones para IFAs son consistentes con los procesos de fabricación? ¿Incluyen el estudio de impurezas?
11.1.4	Si los IFAs poseen especificaciones de calidad microbiológica y/o endotoxinas, ¿se han establecido límites de acción apropiados?
11.1.5	¿Se documentan los controles de laboratorio en el momento de su ejecución? ¿Se documentan y explican las desviaciones de los procedimientos descriptos?
11.1.6	¿Existen procedimientos escritos para la preparación de reactivos y soluciones de estándares? ¿Poseen los mismos fecha de caducidad?
11.1.7	¿Se dispone de estándares primarios almacenados bajo condiciones adecuadas? ¿Esté documentado el origen de los estándares primarios? ¿Se cuenta con los certificados de análisis de origen de los estándares? ¿Se llevan registros de uso y almacenamiento de los mismos?
11.1.8	Si un estándar primario no es provisto por un organismo oficial, ¿Se han realizado los ensayos necesarios para establecer identidad y pureza del estándar primario?
11.1.9	¿Existen procedimientos para la preparación, identificación, ensayo, almacenamiento y aprobación de estándares de referencia secundarios? ¿Se determina la adecuabilidad del estándar secundario frente a un estándar primario previamente al uso? ¿Se reevalúan periódicamente los estándares secundarios según un protocolo escrito?
11.2	Evaluación de Intermediarios e IFAs
11.2.1	¿Se realizan ensayos de laboratorio sobre cada lote de IM o IFA para determinar su cumplimiento con especificaciones?
11.2.2	¿Existe un perfil de impurezas establecido para cada IFA?
11.2.2.1	¿Se compara el perfil de las impurezas a intervalos de tiempo definidos contra datos históricos o frente a perfiles de impurezas requeridos por la Autoridad Sanitaria?
11.2.3	¿Se realizan los ensayos microbiológicos en caso de requerirse en las especificaciones de calidad?
11.3	Certificados de análisis
11.3.1	¿Se emiten certificados de análisis auténticos sobre cada lote de IM o IFA cuando estos son solicitados?
11.3.2	¿Posee el certificado de análisis la siguiente Información: ? <input type="checkbox"/> Nombre del IM o IFA <input type="checkbox"/> N° de Lote <input type="checkbox"/> Fecha de Liberación <input type="checkbox"/> Fecha de Vencimiento (si es aplicable) <input type="checkbox"/> Fecha de Reanálisis (si es aplicable)
11.3.3	¿Se han realizado todos los ensayos mencionados en el certificado de análisis? ¿Figuran los límites de aceptación los resultados numéricos obtenidos y una referencia a los métodos analíticos utilizados?
11.3.4.	Los certificados de análisis ¿están debidamente fechados y firmados por una persona responsable de Garantía de Calidad y Dirección Técnica? ¿Figura el nombre, dirección y número de teléfono del elaborador?
11.3.5	Si un certificado de análisis es emitido por un tercero (reacondicionador o reprocesador), ¿figura el nombre, domicilio y N° de teléfono del mismo? ¿Se hace referencia al fabricante original y se incluye una copia del certificado de análisis de origen?
11.4	Monitoreo de Estabilidad de IFAs

11.4.1	¿Se lleva a cabo un programa preestablecido de estudios de estabilidad natural? ¿Justifican estos estudios las condiciones de almacenamiento, fecha de vencimiento y de reanálisis?
11.4.2	¿Están validadas todas las técnicas analíticas utilizadas en los estudios de estabilidad?
11.4.3	¿Se almacenan las muestras en el mismo tipo de envase que los envases de venta?
11.4.4	¿Se realizan estudios de estabilidad sobre los tres primeros lotes de producción comercial?
11.4.4.1	¿Se incorpora a estos estudios de estabilidad al menos un lote por año? ¿Se realizan ensayos al menos anualmente para confirmar estabilidad?
11.4.5	Para IFAs con menos de un año de fecha de caducidad, ¿se realizan ensayos mensualmente durante los tres primeros meses y luego, a intervalos de tres meses?
11.5	Fechas de Vencimiento y de Reanálisis
11.5.1	¿Existe información disponible sobre estabilidad de IM que avalen los períodos de vida útil asignados a los mismos?
11.6	Muestras de Retención
11.6.1	¿Se conservan muestras de retención por un período de un año después de la fecha de vencimiento o tres años luego de su distribución, seleccionándose el período más amplio?
11.6.2	¿Se almacenan las muestras de retención en el mismo sistema de envase que el del mercado o sistemas de envase equivalente?
11.6.3	¿Se guarda la cantidad de muestra suficiente para realizar al menos tres ensayos completos según especificaciones o monografías de farmacopeas?

	CAPÍTULO 12
12.0	VALIDACIONES
12.1	Política de Validaciones
12.1.1	¿Está documentada la política de validaciones de la empresa?
12.1.2	¿Están identificados todos los parámetros críticos definidos a partir de la fase de desarrollo del producto o por medio de datos históricos para que las operaciones resulten reproducibles? ¿Están definidos los rangos de operación?
12.1.3	¿Están validadas todas las etapas críticas de la operación?
12.2	Documentación de Validación
12.2.1	¿Se ha establecido un plan de validaciones? ¿Está aprobado por Garantía de Calidad?
12.2.2	¿Se encuentran especificados en los protocolos de validación los siguientes puntos?: <input type="checkbox"/> Etapas Críticas del Proceso <input type="checkbox"/> Criterios de Aceptación <input type="checkbox"/> Tipo de Validación <input type="checkbox"/> Número de corridas del proceso
12.2.3	¿Se emite un informe de validación resumiendo todos los resultados obtenidos, incluyendo cambios recomendados para corregir deficiencias?
12.2.4	¿Toda variación del protocolo de Validación se documenta con la justificación correspondiente?
12.3	Calificaciones
12.3.1	¿Está finalizada la calificación de los equipos críticos y sistemas auxiliares antes del comienzo de los procesos de validación?
12.3.2	¿Se realiza una adecuada calificación (DQ, IQ, OQ) de tales equipos?
12.4	Lineamientos para Validación de Procesos
12.4.1	¿Se realizan validaciones de procesos?
12.4.2	¿Se realizan normalmente validaciones prospectivas? ¿Justifica la empresa la realización de otro tipo de validaciones?

12.4.3	¿Se concluyó la validación antes de la distribución comercial de los productos?
12.4.4	Para la validación retrospectiva, ¿están contemplados los siguientes requerimientos?: <input type="checkbox"/> Identificación de los parámetros críticos del proceso. <input type="checkbox"/> Establecimiento de controles y criterios de aceptación apropiados en el proceso. <input type="checkbox"/> No ocurrencia de fallas significativas en el producto o proceso por causas distintas a errores del operador o fallas del equipo. <input type="checkbox"/> Establecimiento de perfiles de impurezas para los IFAs.
12.4.5	Los lotes seleccionados en la validación retrospectiva, ¿son representativos de todos los lotes elaborados durante el período de tiempo revisado incluyendo los que han resultado fuera de especificación?
12.5	Programa de Validación de Procesos
12.5.1	¿Se ha realizado validación prospectiva y concurrente sobre, al menos, tres lotes consecutivos aprobados?
12.5.2	Para validaciones retrospectivas, ¿se han analizado entre 10 y 30 lotes consecutivos o se ha utilizado un número menor de lotes, justificando este hecho?
12.5.3	¿Confirma la validación de procesos que el perfil de impurezas se encuentra dentro de los límites preestablecidos?
12.6	Revisión Periódica de los Sistemas Validados
12.6.1	¿Se evalúan periódicamente los procesos y sistemas para verificar que los mismos continúan operando en forma validada?(Por ejemplo: evaluando la calidad de los lotes elaborados)
12.7	Validación de Limpieza
12.7.1	¿Están validados los procesos de limpieza? De no ser así, ¿existe una justificación?
12.7.2	¿Se seleccionaron las situaciones de mayor riesgo de contaminación para la validación de limpieza?
12.7.3	¿Es representativo el compuesto seleccionado para la validación de limpieza (en base a solubilidades, contaminación microbiológica, dificultad de limpieza, y cálculos de límites de residuos basados en potencia, toxicidad y estabilidad), si varios IFAs/IM son producidos en un mismo equipo y se utiliza el mismo procedimiento de limpieza?
12.7.4	¿Incluye el protocolo de validación de limpieza al menos lo siguiente: <input type="checkbox"/> Equipo a ser limpiado <input type="checkbox"/> Procedimientos <input type="checkbox"/> Materiales <input type="checkbox"/> Niveles aceptables de limpieza <input type="checkbox"/> Parámetros a monitorear <input type="checkbox"/> Métodos analíticos a utilizar <input type="checkbox"/> Tipo de muestras (hisopado, agua de lavado) <input type="checkbox"/> Forma de toma de muestra y rotulado de las muestras
12.7.5	¿Permite el tipo de muestreo seleccionado la detección de residuos solubles e insolubles y resulta posible realizar una medición cuantitativa de los residuos remanentes?
12.7.6	¿Son suficientemente sensibles los métodos analíticos para detectar residuos o contaminantes?
12.7.7	¿Son establecidos los límites de residuos (en base a la mínima actividad farmacológica, toxicológica, o fisiológica o los principales compuestos de degradación)?
12.7.8	En caso de existir especificaciones microbiológicas y/o de endotoxinas en los productos, ¿están las mismas contempladas en la validación de limpieza?
12.7.9	¿Se monitorean los procedimientos de limpieza a intervalos de tiempo apropiados para asegurar su efectividad?
12.8	Validación de Métodos Analíticos
12.8.1	¿Están validados los métodos analíticos? ¿Es verificada y documentada la aptitud de los métodos analíticos bajo las condiciones de uso?
12.8.2	¿El nivel de validación analítica desarrollado refleja el propósito del análisis y la etapa del proceso de producción? ¿Cómo se justifica el grado de validación (Por Ej.: para diferentes pasos de la producción)?
12.8.3	¿Está calificado el equipamiento analítico?

12.8.4	¿Se guardan registros de las modificaciones a los métodos analíticos validados? ¿Está documentada la razón para tales modificaciones?
--------	--

CAPÍTULO 13	
13.0	CONTROL DE CAMBIOS
13.1.	¿Existe un sistema formal de control de cambios capaz de evaluar todos los cambios?
13.2	¿Existen procedimientos escritos para la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios?
13.3	¿Están aprobados por Garantía de Calidad todos los cambios que afectan sobre la calidad de los IM/IFAs?
13.4	¿ Es evaluado el impacto de cambios propuestos en la calidad de los IFAs clasificándose dichos cambios (en mayores, menores, etc.), de acuerdo a la naturaleza, tipo de cambio y efectos producidos sobre el proceso? ¿Ha sido determinado de acuerdo a un criterio científico qué ensayos adicionales en el proceso de validación son adecuados para justificar un cambio en el proceso validado?
13.5	¿Se asegura que todos los documentos afectados después de un cambio son revisados?
13.6	¿Son evaluados los primeros lotes luego de que un cambio haya sido implementado?
13.7	Si se ha realizado un cambio crítico, ¿se evalúa el impacto en la fecha de caducidad o de reanálisis de los productos involucrados?
13.8	¿Son informados los elaboradores de productos medicinales acerca de los cambios en la fabricación de IFAs y su posible impacto en la calidad (especialmente atributos físicos)?

CAPÍTULO 14	
14.0	RECHAZO Y REUTILIZACIÓN DE MATERIALES
14.1	Rechazos
14.1.1	¿Son identificados y mantenidos en cuarentena todos los IM e IFAs que no cumplen con las especificaciones? ¿Es registrada la disposición final de los productos rechazados?
14.2	Reprocesado
14.2.1	¿Están documentados todos los pasos cuando se realiza un reprocesado?
14.2.2	¿Se asegura que el reprocesado no impacta negativamente en la calidad del IFA debido a formación de eventuales subproductos o productos relacionados?
14.3	Reelaboración
14.3.1	¿Se realiza una investigación antes de tomar la decisión de reelaborar un lote?
14.3.2	¿ Se asegura que el producto reelaborado es de calidad equivalente al producido en el proceso original mediante <input type="checkbox"/> ¿Una evaluación apropiada y ensayos documentados? <input type="checkbox"/> ¿Estudios de Estabilidad? ¿Se realiza una validación concurrente si más de un lote es afectado, que incluya protocolos que definen el procedimiento y los resultados esperados? ¿Se emite un informe cuando es afectado un solo lote?
14.3.3	¿Se compara el perfil de impurezas de los lotes reelaborados con el establecido en el proceso? Si los métodos analíticos de rutina son inadecuados para caracterizar lotes reelaborados, ¿se utilizan métodos adicionales?

14.4	Recuperación de Materiales y Solventes
14.4.1	¿Existen procedimientos escritos para la recuperación de materiales?
14.4.2	Los materiales recuperados, ¿cumplen con las especificaciones para el fin propuesto?
14.4.3	¿Los solventes recuperados de diferentes procesos son controlados y monitoreados asegurando que cumplen con estándares apropiados antes del reuso o mezcla con otros materiales aprobados?
14.4.4	¿Se analiza la adecuabilidad de uso en procesos de producción de mezclas de solventes y reactivos frescos con otros recuperados mediante controles apropiados?
14.4.5	¿Se documenta el uso de materiales recuperados?
14.5	Devoluciones
14.5.1	¿Se identifican y se mantienen en cuarentena los IFAs/ IM devueltos?
14.5.2	¿Si se generan dudas acerca de las condiciones de almacenamiento de productos devueltos, se asegura que los mismos conserven la calidad o sean reprocesados, reelaborados o destruidos según corresponda?
14.5.3	¿Se llevan registros de los materiales devueltos incluyendo lo siguiente: ? <input type="checkbox"/> Nombre y dirección del consignatario <input type="checkbox"/> N° de Lote y cantidad del IFA o IM. <input type="checkbox"/> Razón de la devolución <input type="checkbox"/> Uso o disposición del IFA/IM

	CAPÍTULO 15
15.0	RECLAMOS Y RETIROS DEL MERCADO
15.1	¿Son registrados e investigados los reclamos de acuerdo a un procedimiento escrito para su manejo?
15.2	Los registros de reclamos, ¿incluyen la siguiente información: ? <input type="checkbox"/> Nombre y dirección del reclamante <input type="checkbox"/> Nombre y N° de Teléfono de la persona que presentó el reclamo <input type="checkbox"/> Motivo del reclamo (Incluyendo Nombre del Producto y N° de Lote) <input type="checkbox"/> Fecha de recepción del reclamo <input type="checkbox"/> Acciones a tomar (Incluyendo la persona encargada de llevarlas a cabo) <input type="checkbox"/> Todo seguimiento realizado (si es aplicable) <input type="checkbox"/> Respuesta brindada al reclamante (incluyendo fecha de la respuesta) <input type="checkbox"/> Decisión final sobre el IFA involucrado
15.3	¿Son mantenidos los registros de los reclamos con el fin de evaluar tendencias, frecuencias de su repetición, severidad de los casos y toma de acciones correctivas? ¿Durante cuánto tiempo?
15.4	¿Existe un procedimiento escrito para el manejo de los retiros del mercado?
15.5	¿Especifica el procedimiento de retiros del mercado lo siguiente: ? <input type="checkbox"/> Personas involucradas <input type="checkbox"/> Como se inicia el retiro del mercado <input type="checkbox"/> Personas que deben ser informadas de la actividad, incluyendo las autoridades sanitarias <input type="checkbox"/> Como debe ser tratado el material retirado del mercado

CAPÍTULO 16	
16.0	ELABORADORES Y LABORATORIOS DE CONTROL DE CALIDAD CONTRATADOS
16.1	¿Se asegura que los elaboradores contratados cumplen con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación, BPF, definidas en la Disposición 2819/04?
16.2	¿Se evalúa el cumplimiento de las BPF por parte de los elaboradores contratados en particular en cuanto a la prevención de la contaminación cruzada y la trazabilidad? ¿De qué manera?
16.3	¿Existen contratos escritos entre la empresa y los elaboradores contratados que definan detalladamente las responsabilidades de BPF de cada parte?
16.4	¿Permite el contrato la realización de auditorias al elaborador contratado para verificación del cumplimiento con BPF?
16.5	¿Se excluye la posibilidad de subcontratos por parte del contratado, salvo evaluación y autorización previa de las etapas de subcontrato por parte de la empresa contratante?
16.6	¿Se asegura que el elaborador contratado se mantiene todos los registros de elaboración y control de calidad y que los mismos están efectivamente disponibles?
16.7	¿Posee el contratado un sistema de control de cambios?
16.8	¿Se asegura que todos los cambios a realizar por parte del elaborador contratado sobre el proceso de elaboración son informados y aprobados por el contratante?
16.9	¿Son aprobados todos los cambios por el contratante?

CAPÍTULO 17	
17.0	AGENTES, INTERMEDIARIOS, COMERCIALIZADORES, DISTRIBUIDORES, REACONDICIONADORES.
17.1	Aplicación Esta sección se aplica a los que no son elaboradores originales de IFAs, denominados "agentes."
17.1.1	¿Cumple el agente con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) definidos en Disposición 2819/04?
17.2	Trazabilidad de los IFAs e IM distribuidos
17.2.1	¿Se mantiene la siguiente información: ? <input type="checkbox"/> Identidad y dirección del fabricante original <input type="checkbox"/> Ordenes de compra <input type="checkbox"/> Documentación del transporte <input type="checkbox"/> Documentos de recepción <input type="checkbox"/> Nombre o denominación de IFA <input type="checkbox"/> N° de Lote del fabricante <input type="checkbox"/> Registros de Distribución <input type="checkbox"/> Certificados de análisis incluyendo los del fabricante original <input type="checkbox"/> Fecha de vencimiento o de reanálisis
17.3	Gerencia de Calidad
17.3.1	¿Posee el agente un sistema de Garantía de Calidad establecido?
17.4	Reenvasado, Reetiquetado y Almacenamiento de IFAs e IM
17.4.1	¿Se asegura el agente que durante las actividades de reenvasamiento, reetiquetado y almacenamiento de IFAs/IM no ocurran mezclas ni pérdidas de identidad y pureza? ¿Son realizadas estas operaciones bajo las condiciones descritas en la Disposición 2819/04?
17.4.2	¿Se realiza el reenvasado bajo condiciones ambientales que eviten la contaminación?
17.5	Estabilidad

17.5.1	¿Se realizan estudios de estabilidad si los IFAs son reenvasados en contenedores diferentes al envase original?
17.6	Transferencia de Documentación
17.6.1	¿Transfiere el agente toda la información regulatoria y de calidad recibida desde el fabricante original al cliente y desde el cliente al fabricante original?
17.6.2	¿Provee el agente el nombre y el número de lote del fabricante al cliente?
17.6.3	¿Provee el agente la identidad y dirección del fabricante original a la Autoridad Regulatoria si esto es solicitado?
17.6.4	¿Se siguen las indicaciones para los certificados de análisis requeridas según Disp 2819?
17.7	Manejo de reclamos y retiro del mercado
17.7.1	¿Mantiene el agente registros de todas los reclamos y retiros del mercado en los cuales estuvo involucrado?
17.7.2	¿Evalúa el agente los reclamos junto con el fabricante original para determinar acciones posteriores a tomar?
17.7.3	¿Se incluyen en el registro de reclamos del agente las fechas y las respuestas del fabricante original al reclamante?
17.8	Manejo de devoluciones
17.8.1	¿Se manejan las devoluciones al agente del modo descrito en la Disp 2819 para el fabricante? ¿Se mantiene esta documentación?

CAPÍTULO 18	
18.0	GUÍAS ESPECIFICAS PARA IFAS OBTENIDOS POR CULTIVO CELULAR O FERMENTACIÓN
18.1	Generalidades
18.1.1	¿Son los principios de otras secciones de BPF aplicables?
18.1.2	¿Se toman medidas en los procesos biotecnológicos para asegurar que las materias primas (medios, componentes de buffers) no son fuente de contaminación microbiana? Si es aplicable, ¿son controlados en etapas apropiadas del proceso, carga microbiológica ambiental, contaminación viral y/o endotoxinas?
18.1.3	¿Se realizan controles de todos los pasos de elaboración no contemplados en esta guía, (Ej: banco de células)? (Esta guía se aplica a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco)
18.1.4	¿Qué controles se realizan sobre el equipamiento y el ambiente a fin de minimizar la contaminación?
18.1.5	¿Son adecuados criterios los criterios de aceptación y frecuencias de monitoreo establecidos en las distintas etapas del proceso?
18.1.6	¿Son tenidos en cuenta los siguientes controles: <input type="checkbox"/> Mantenimiento del banco de células de trabajo <input type="checkbox"/> Adecuada inoculación y expansión del cultivo <input type="checkbox"/> Control de parámetros críticos de operación <input type="checkbox"/> Monitoreo del proceso de cultivo celular, viabilidad y productividad <input type="checkbox"/> Procesos de cosecha y purificación <input type="checkbox"/> Monitoreo de contaminación microbiológica <input type="checkbox"/> Seguridad viral (descrito en ICH Guideline Q5a)
18.1.7	¿Está demostrada la remoción de proteínas de células huésped, componentes del medio, impurezas relacionadas y otros contaminantes?
18.2	Mantenimiento de bancos de células y registros
18.2.1	¿Está limitado a personas autorizadas el acceso a los bancos de células?

18.2.2	¿Aseguran las condiciones de almacenamiento de bancos de células que se mantiene la viabilidad y se preserva de la contaminación?
18.2.3	¿Existen registros de uso de los viales del banco de células y de las condiciones de almacenamiento?
18.2.4	¿Son monitoreados periódicamente los bancos de células para asegurar aptitud para su uso? (Para el manejo de bancos de células Ver ICH Q5a)
18.3	Cultivo de células / fermentación
18.3.1	Cuando se necesitan adiciones en forma aséptica, ¿se utilizan sistemas cerrados y/o de contención? Si se utilizan contenedores abiertos, ¿se toman medidas y realizan controles para minimizar el riesgo de contaminación?
18.3.2	Si el uso de equipamiento abierto puede ser causa de contaminación microbiana, ¿se manipulan los mismos en el área controladas?
18.3.3	¿Utiliza el personal encargado del manejo de cultivos indumentaria adecuada para la actividad?
18.3.4	¿Se monitorean parámetros críticos de operación, incluyendo crecimiento de células, viabilidad y productividad?
18.3.5	¿Se realizan procedimientos de limpieza sobre los equipos luego de su uso?
18.3.6	¿Se esteriliza el medio de cultivo antes de su uso?
18.3.7	¿Existen procedimientos escritos para detectar contaminación y determinar acciones a tomar? ¿Se evalúa el impacto de la contaminación?
18.3.8	¿Se mantienen registros de contaminación?
18.3.9	¿Es analizado suficientemente el equipamiento multiproducto para minimizar la contaminación?
18.4	Cosecha, Aislamiento y Purificación
18.4.1	¿Se realizan las actividades de cosecha en equipos y áreas diseñadas para minimizar la contaminación?
18.4.2	Los procedimientos de cosecha y purificación, ¿remueven o inactivan microorganismos de modo que los IFAs elaborados mantengan su calidad?
18.4.3	¿Se realiza la limpieza de los equipos adecuadamente después del uso?
18.4.4	Cuando se trabaja con sistemas abiertos, ¿se realiza la purificación bajo condiciones ambientales controladas?
18.4.5	Para los equipos utilizados para múltiples productos ¿se realizan controles y ensayos adicionales?
18.5	Etapas de Remoción / Inactivación Viral (Ver ICH Q5a)
18.5.1	¿Se realizan las etapas de remoción e inactivación dentro de los parámetros validados?
18.5.2	¿Se toman medidas de precaución apropiadas para prevenir contaminación viral desde pre hasta post remoción/inactivación viral?
18.5.3	Los procesos abiertos, ¿se realizan en áreas separadas de otras actividades y con sistemas independiente de unidades manejadoras de aire?
18.5.4	Si un mismo equipo se utiliza para diferentes etapas de purificación, ¿se limpia apropiadamente?

	CAPÍTULO 19
19.0	IFAS PARA USO EN ENSAYOS CLÍNICOS
19.1	Generalidades
19.1.1	Los controles de IFAs para uso en ensayos clínicos ¿son apropiados para la etapa de desarrollo del producto?
19.1.2	¿Son suficientemente flexibles los procesos y procedimientos de control para facilitar cambios de acuerdo al incremento en el conocimiento de los procesos?
19.1.3	Los IFAs destinados a ser utilizados en ensayos clínicos, ¿se producen en instalaciones adecuadas y con adecuados controles para asegurar su calidad?

19.2	Calidad
19.2.1	¿Existe un adecuado concepto de BPF en el lugar? ¿Existen procedimientos para la aprobación de lotes?
19.2.2	¿Es independiente la unidad de calidad de producción?
19.2.3	¿Existe un sistema de calidad que asegure el control de materias primas, materiales de empaque, IM e IFAs destinados a ser utilizados en ensayos clínicos?
19.2.4	¿Son evaluados los problemas relacionados con los procesos y la calidad?
19.2.5	¿Indican las etiquetas de los IFAs para uso en ensayos clínicos que el material esta destinado a ese fin?
19.3	Equipamiento e Instalaciones
19.3.1	¿Está asegurado que durante todas las fases del desarrollo clínico, los instrumentos están calibrados, los equipos calificados, limpios y son adecuados para el uso propuesto?
19.3.2	¿Existen procedimientos que aseguren que los materiales son manipulados de modo de minimizar la contaminación?
19.4	Control de Materias Primas
19.4.1	¿Son evaluadas y controladas todas las materias primas?
19.5	Producción
19.5.1	¿Está adecuadamente documentada la producción de IFAs destinados a ensayos clínicos? ¿Incluye esta documentación registrada en registros de lote, cuadernos de laboratorio u otro medio apropiado información acerca de los materiales utilizados, equipamiento, procesamiento y observaciones científicas? (Investigaciones relacionadas con rendimientos no son requeridas en estas etapas)
19.6	Validaciones
19.6.1	¿Se realizan controles y se encuentran calibrados los equipos y los instrumentos de medición y calificados si correspondiera? (La validación no es requerida)
19.6.2	Si los lotes fueron producidos para uso comercial, debe realizarse la validación de proceso.
19.7	Cambios
19.7.1	¿Están adecuadamente registrados todos los cambios?
19.8	Controles de Laboratorio
19.8.1	Los métodos analíticos utilizados, ¿son aptos desde el conocimiento científico? (no se requiere validación de técnicas analíticas)
19.8.2	¿Existe un sistema de que contemple el archivo de muestras de retención de todos los lotes y asegure cantidad suficiente de muestra para los ensayos durante un lapso apropiado después de la aprobación, terminación o discontinuado de un producto?
19.9	Documentación
19.9.1	¿Existe un sistema para documentar la información obtenida durante el desarrollo y fabricación de IFAs destinados a ensayos clínicos?
19.9.2	¿Se encuentra documentado de forma apropiada el desarrollo y la implementación de métodos analíticos para liberación de lotes de IFAs destinados a ensayos clínicos?
19.9.3	¿Se asegura que toda la documentación es retenida por un período de tiempo apropiado?

	CAPÍTULO 20
20.0	GARANTÍA DE CALIDAD
20.1	Principios
20.1.1	¿La Empresa tiene establecida una política de calidad de acuerdo a los requerimientos de BPF con participación activa de la alta Gerencia?

20.1.2	La alta Gerencia, ¿demuestra compromiso con el desarrollo e implementación del sistema de Garantía de Calidad y para la mejora continua de mismo?
20.1.3	¿Se ha implementado un sistema para asegurar la satisfacción del cliente?
20.1.4	¿Se ha asegurado la alta Gerencia que se han establecido procesos de comunicación adecuados dentro de la organización?
20.1.5	¿Revisa la alta Gerencia al sistema de Garantía de Calidad a intervalos de tiempo planeados para asegurar su efectividad en forma continua?
20.1.6	¿Han sido determinados y provistos los recursos para la Gerencia de Calidad?
20.1.7	¿Es informada la alta Gerencia acerca de las deficiencias serias de BPF y/o defectos de productos?
20.1.8	<p>¿Incluye la documentación del sistema de Garantía de Calidad lo siguiente?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Establecimiento documentado de la política y los objetivos de calidad ○ Manual de Calidad ⊖ Procedimientos escritos requeridos por BPF ○ Documentos necesarios para asegurar la efectividad del planeamiento, operación y control de los procesos ○ Registros requeridos por BPF
20.1.9	¿Son manejados los procesos en concordancia con los requerimientos de BPF?
20.1.10	¿Están controlados los documentos emitidos por el sistema de Garantía de Calidad?
20.1.11	<p>¿Están documentadas y explicadas las desviaciones?</p> <p>¿Son investigadas las desviaciones en tiempo y forma preestablecidos?</p> <p>¿Existe un procedimiento escrito para el manejo de las investigaciones?</p>
20.1.12	¿Existe independencia de responsabilidades entre Producción y Control de Calidad?
20.1.13	¿Existe una persona autorizada para la liberación de Intermediarios (IM)?
20.1.14	¿Se asegura mediante un sistema apropiado que los materiales no sean utilizados antes de su liberación por Control /Garantía de Calidad?
20.2	Responsabilidades de Garantía de Calidad
20.2.1	¿Existen procedimientos que aseguren que Garantía de Calidad revisa y aprueba todos los documentos relacionados con calidad?
20.2.2	<p>¿Se han considerado en los procedimientos escritos los siguientes controles necesarios?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Aprobación de documentos antes de su emisión <input type="checkbox"/> Revisión y actualización de los documentos <input type="checkbox"/> Que los cambios y el estado de última revisión de documentación son identificados <input type="checkbox"/> Que están disponibles en los puntos de uso todos los documentos relevantes <input type="checkbox"/> Que los documentos se mantienen legibles y son fácilmente identificables <input type="checkbox"/> Que los documentos de origen externo están identificados y su distribución está controlada <input type="checkbox"/> Prevención del uso de documentación obsoleta e identificación adecuada para los documentos retenidos
20.2.3	<p>¿Está asegurada la intervención de Garantía de Calidad en los siguientes temas?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Liberación / Rechazo de los Intermediarios e IFAs <input type="checkbox"/> Establecimiento de un sistema de liberación y rechazo de materiales y rotulado. <input type="checkbox"/> Revisión los pasos críticos del proceso en los registros de lotes. <input type="checkbox"/> Investigación de las desviaciones. <input type="checkbox"/> Aprobación de especificaciones e instrucciones maestras. <input type="checkbox"/> Aprobación de todos los documentos relacionados a calidad. <input type="checkbox"/> Conducción de auditorias internas. <input type="checkbox"/> Aprobación de fabricantes contratados (terceristas). <input type="checkbox"/> Aprobación de cambios con impacto en la calidad. <input type="checkbox"/> Aprobación de documentos de validación. <input type="checkbox"/> Que las quejas sean resueltas. <input type="checkbox"/> Que las calibraciones sean realizadas. <input type="checkbox"/> Generación de datos de estabilidad. <input type="checkbox"/> Revisión de la calidad de los productos
20.3.	Responsabilidades para actividades de producción

20.3.1	<p>¿Está asegurada la intervención de Producción en los siguientes temas?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Procedimientos para la preparación, revisión y aprobación de instructivos. <input type="checkbox"/> Revisado de los registros de lotes. <input type="checkbox"/> Que todas las desviaciones y las investigaciones sean diligenciadas <input type="checkbox"/> Limpieza de equipos e instalaciones. <input type="checkbox"/> Realización de Calibraciones. <input type="checkbox"/> Generación de Documentos de Validaciones. <input type="checkbox"/> Evaluación de cambios propuestos. <input type="checkbox"/> Que las instalaciones y equipos estén calificados.
20.4	Producción
20.4.1	La planificación de la producción, ¿es consistente con los requerimientos de otros procesos del sistema de garantía de calidad?
20.4.2	¿Se analizan en forma sistemática la concordancia entre lo planificado y lo realizado?
20.4.3	¿Se ha realizado la validación del diseño y el desarrollo de acuerdo a lo planificado?
20.5	Control de Cambios, Mediciones, Análisis y Mejoras
20.5.1	¿Esta establecido un sistema formal de control de cambios para evaluar todo cambio que pueda afectar la producción y el control de un API o intermediario?.
20.5.2	¿Existen procedimientos escritos para la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en las materias primas, en las especificaciones, en los métodos analíticos, en las instalaciones, en los sistemas de soporte, en los equipos, en las etapas del procesos, en el empaque y en el rotulado?.
20.5.3	Cuando se implementan cambios previamente aprobados, ¿se toman medidas para asegurar que todos los documentos afectados por el cambio fueron revisados?.
20.5.4	Tras la implementación de un cambio, ¿se realiza una evaluación más exhaustiva sobre los 3 primeros lotes producidos?.
20.5.5	¿Son monitoreadas las características del producto para verificar que los requerimientos son cumplidos?
20.5.6	¿Son identificadas y controladas las no conformidades para evitar la distribución o el uso indebidos?
20.5.7	¿Se toman acciones correctivas para eliminar causas de no conformidades y prevenir su recurrencia?
20.5.8	¿Se han establecido y mantenido registros para evidenciar la conformidad con los requerimientos y la efectividad de la operación del sistema de Garantía de Calidad?
20.5.9	<p>¿Se ha establecido un procedimiento escrito para definir los siguientes controles: ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Identificación <input type="checkbox"/> Almacenamiento <input type="checkbox"/> Recuperación <input type="checkbox"/> Protección <input type="checkbox"/> Tiempos de retención <input type="checkbox"/> Disposición
20.6	Auditorías Internas
20.6.1	¿Se realizan auditorías regularmente?
20.6.2	¿Existe y se lleva a cabo un programa de auditorías?
20.6.2.1	¿Se documentan los hallazgos y las acciones correctivas?
20.6.2.2	¿Se notifica a la gerencia de las observaciones de la auditoría?
20.6.2.3	<p>¿Son completadas las acciones correctivas en los plazos de tiempo acordados?</p> <p>¿Se registran las demoras?</p>
20.7	Revisión de la calidad de productos

20.7.1	<p>¿Es revisada regularmente la calidad de los productos con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos?</p> <p>¿Los registros contienen al menos: ?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Revisión de los controles de proceso críticos y de los resultados de análisis críticos de los IFAs<input type="checkbox"/> Revisión de los registros de lotes rechazados.<input type="checkbox"/> Revisión de todas las desviaciones críticas y no conformidades e investigaciones relacionadas.<input type="checkbox"/> Revisión de los cambios en los procesos o metodologías analíticas y de su impacto en la calidad.<input type="checkbox"/> Revisión de programas de estabilidad.<input type="checkbox"/> Revisión de devoluciones, quejas y retiros del mercado.<input type="checkbox"/> Revisión de las acciones correctivas realizadas.<input type="checkbox"/> Evaluación y establecimiento de acciones correctivas y/o revalidaciones documentadas y completadas en tiempo y forma.
--------	---