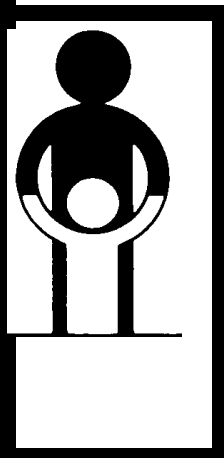


Guía para la inspección de fabricantes de productos biológicos

Preparada por:

Gillian Chaloner-Larsson, Ph.D,
GCL Bioconsult, Ottawa, Canadá



PROGRAMA MUNDIAL DE VACUNAS E INMUNIZACIÓN
SUMINISTRO Y CALIDAD DE LAS VACUNAS
RED MUNDIAL DE CAPACITACIÓN



Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1997

Nacionales de Control y de algunos fabricantes de vacunas seleccionados que reúnen ciertos criterios de admisión. El presente documento se ha concebido para los participantes en la Red Mundial de Capacitación, en particular los que participan en cursos sobre prácticas adecuadas de fabricación.

Los planes de estudios y el material para la Red Mundial de Capacitación han sido supervisados por cuadros de expertos reunidos a solicitud de la OMS y formados por expertos internacionalmente reconocidos por su competencia en ese campo particular. La Unidad de Suministro y Calidad de las Vacunas desea dar las gracias especialmente a los expertos que revisaron el presente documento y formaron parte del Cuadro de Examen de Expertos: el Dr. Ian Sykes, Servicio de Consultoría Farmacéutica, Haastrecht, Países Bajos; el Dr. Chung K. Lee, Salk Institute, Swiftwater, Pennsylvania, EE.UU., y la Sra. Carolyn Woodruff, Administración de Sustancias Terapéuticas, Melbourne, Victoria, Australia. La Red Mundial de Capacitación está financiada en parte con fondos donados por el Banco Mundial.

La unidad de Suministro y Calidad de las Vacunas del Programa Mundial de Vacunas e Inmunización desea expresar su agradecimiento a los siguientes donantes, cuyo apoyo financiero ha hecho posible la producción del presente documento: Banco Mundial, Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, Organismo Japonés de Cooperación Internacional, Fundación Rockefeller y los Gobiernos de Australia, China, Irlanda, los Países Bajos y la República de Corea.

Código de pedido: WHO/VSQ/97.03

Impreso en enero de 1999

Versión inglesa impreso en abril de 1997

Para obtener información relacionada con este documento pueden dirigirse a :

Programa Mundial de Vacunas e Inmunización

Organización Mundial de la Salud

Programa Mundial de Vacunas e Inmunización

CH-1211 Ginebra 27, Suiza

• Telefax: +41 22 791 4192/93 • Correo electrónico: gpv@who.ch •

Este documento puede obtenerse a través de Internet en la siguiente dirección:

<http://www.who.ch/gpv-documents>

© Organización Mundial de la Salud 1997

El presente documento no se distribuye al público en general, y la Organización Mundial de la Salud se reserva todos los derechos al respecto. El documento no se podrá reseñar, resumir, citar, reproducir o traducir, ni en su totalidad ni en parte, a menos que la OMS lo autorice previamente por escrito. Ninguna parte del mismo deberá introducirse en un sistema de recuperación de datos ni difundirse en forma alguna ni por medio alguno, sea éste electrónico, mecánico o de otro tipo, sin previa autorización escrita de la OMS.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

Índice

Introducción	1
Resumen de organización de la empresa y de la inspección¹	3
1.0 Personal.....	6
2.0 Locales	11
3.0 Equipo.....	17
4.0 Control de la producción y durante el proceso.....	23
5.0 Control del laboratorio por laboratorios de control de la calidad.....	30
6.0 Documentación del proceso y la distribución	35
7.0 Animales: Calidad, locales y cuidados.....	38
8.0 Garantía de la calidad	43
9.0 Rotulación, envasado y distribución.....	48
10.0 Prácticas de contención.....	53
11.0 Saneamiento y limpieza.....	56
Apéndice A: Lista de abreviaturas utilizadas en la presente Guía	58
Apéndice B: Lista de referencias	59

¹Las listas de comprobación incluidas en el presente documento corresponden a las orientaciones que se ofrecen en las siguientes publicaciones de la OMS: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos, OMS SIT 823, 1992, y Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos, OMS SIT 822, 1992.

Introducción

La OMS ha preparado varios documentos en los que se ofrecen directrices en materia de prácticas adecuadas de fabricación (PAF). En los requisitos de las PAF se describen las recomendaciones compendiadas y otras recomendaciones aceptadas internacionalmente en relación con la fabricación y el control de la calidad de las preparaciones farmacéuticas, incluidos los productos biológicos.

La presente Guía para las inspecciones presenta esos requisitos de modo que puedan utilizarse para determinar si un fabricante cumple las recomendaciones de las PAF, así como para ayudar a interpretar y aclarar los documentos sobre PAF. También tiene por objeto apoyar la armonización de los procedimientos de inspección y auditoría interna.

Los elementos objeto de inspección de cada sección se presentan en primer lugar en forma de lista de cuestiones referidas a la cláusula correspondiente en las PAF de la OMS, seguida de preguntas presentadas en forma de lista de comprobación. Las preguntas se refieren a los diversos aspectos del cumplimiento de las PAF por parte de las instalaciones de fabricación. Esas listas pueden utilizarse para planificar o preparar una inspección y están concebidas para duplicarlas y utilizarlas durante el proceso de inspección, tanto como recordatorio como para anotar las observaciones en las que se basará el informe de la inspección.

A pesar de su amplitud, esa serie de preguntas no es exhaustiva en cuanto a todos los aspectos de las inspecciones de PAF de un fabricante de sustancias biológicas. Pueden existir otros aspectos que habrá que examinar en el caso de ciertos procesos de producción de una vacuna o una sustancia. En cada lista de comprobación se facilita un espacio destinado a las observaciones. En conjunto, las respuestas a grupos de preguntas más que a preguntas aisladas pueden reflejar mejor el cumplimiento real de las prácticas adecuadas de fabricación.

Este documento no pretende fijar un nivel mínimo de cumplimiento ni una norma aceptable para los fabricantes. La respuesta a las posibles observaciones se deja a discreción de los Servicios Nacionales de Control. El propósito es, más bien, mejorar la comprensión y el cumplimiento de las PAF por los fabricantes de todo el mundo. Con esta guía como instrumento, cabe esperar que se identifiquen más fácilmente los aspectos que pueden mejorarse y que el Servicio Nacional de Control y el fabricante los supervisen en una labor conjunta de mejora de la calidad de los productos biológicos.

Se espera que la guía resulte de utilidad para los fabricantes en sus actividades internas de inspección y para los Servicios Nacionales de Control, así como para las evaluaciones para la OMS u otras organizaciones. Se pretende que el documento sea igualmente aplicable a la evaluación de lugares de fabricación en países tanto desarrollados como en desarrollo. También puede resultar de ayuda en las actividades de capacitación en materia de PAF y actividades conexas.

Los documentos orientativos de la OMS (3,4) facilitan información sobre el papel de los inspectores y de las inspecciones de las autoridades nacionales. Además de los documentos de directrices sobre las PAF (1,2) que forman la base de esta Guía, las guías de la OMS (9, 10) facilitan información detallada sobre procedimientos normalizados de utilización (PNU), fórmulas maestras y validaciones. Se puede hacer referencia a esos documentos en los preparativos de una inspección.

El presente documento ha sido preparado por el Programa Mundial de Vacunas e Inmunización de la OMS y se centra en los productos biológicos. Tiene, sin embargo, un uso más amplio pues casi todas las preguntas pueden aplicarse también a los productos farmacéuticos. Las directrices de la OMS para productos fabricados mediante biotecnología se han revisado para velar por que las preguntas puedan aplicarse también a esas sustancias biológicas. No se han incorporado preguntas específicas para la inspección de productos sanguíneos.

**RESUMEN DE ORGANIZACIÓN DE LA
EMPRESA Y DE LA INSPECCIÓN**

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Dirección completa de la empresa:	Productos fabricados:	Localización de la producción:
Tél. :		
Telécopie :		
Tipo de inspección (márquense todas las casillas que proceda)	Nombres de los inspectores:	Organismo del que dependen los inspectores:
externa []		
ordinaria []		
particular []		
especial []		
interna []		
anual []		
semestral []		
anunciada []		
no anunciada []		
de seguimiento, reinspección []		
previa a la concesión de licencia []		
Departamentos sometidos a inspección:	Fecha(s) de inspección:	Fecha de la última inspección ordinaria (externa o interna):
	del:	
		Tipo:
	al:	Informe de inspección de Garantía de la Calidad (GC) N°:
	Horario de trabajo habitual:	
¿Existen planos de las instalaciones?	¿Se indican las líneas de circulación del aire, las presiones diferenciales y la clasificación de las zonas de producción?	¿Se indican las líneas de circulación del personal, los suministros, las materias primas, los productos y los desechos entre las zonas de producción indicadas?
Sí [] No []	Sí [] No []	Sí [] No []

**RESUMEN DE ORGANIZACIÓN DE LA
EMPRESA Y DE LA INSPECCIÓN**

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____ ; Fecha _____

RESUMEN DEL PERSONAL DIRECTIVO, A: (utilícese la página siguiente en caso de que estas divisiones de departamentos no resulten apropiadas o para otras designaciones de departamentos)

ADMINISTRACIÓN Nombre del cargo :	Nombre :	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN Nombre del cargo :	Nombre :	Calificaciones :
INSTALACIONES PARA ANIMALES Nombre del cargo :	Nombre :	Calificaciones :
DEPARTAMENTO TÉCNICO/MANTENIMIENTO Nombre del cargo :	Nombre :	Calificaciones :
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD Nombre del cargo :	Nombre :	Calificaciones :
DEPARTAMENTO DE GARANTÍA DE LA CALIDAD Nombre del cargo :	Nombre :	Calificaciones :

**RESUMEN DE ORGANIZACIÓN DE LA
EMPRESA Y DE LA INSPECCIÓN**

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

RESUMEN DEL PERSONAL DIRECTIVO, B: (utilícese para anotar otros departamentos o diferentes divisiones de la organización)

_____ DEPARTAMENTO DE Nombre del cargo	Nombre	Calificaciones
_____ DEPARTAMENTO DE Nombre del cargo	Nombre	Calificaciones
_____ DEPARTAMENTO DE Nombre del cargo	Nombre	Calificaciones
_____ DEPARTAMENTO DE Nombre del cargo	Nombre	Calificaciones
_____ DEPARTAMENTO DE Nombre del cargo	Nombre	Calificaciones

1.0 PERSONAL (SIT 822 3; 823 10, 17.6-17.15)

El establecimiento de fabricación y su personal se encontrarán bajo la autoridad de personas capacitadas en gestión y en las técnicas utilizadas en la fabricación de sustancias biológicas, y que cuenten con los conocimientos científicos en que se basa la fabricación de estos productos. Entre el personal habrá especialistas con capacitación apropiada para los productos fabricados en el establecimiento.

A GENERAL

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Organigrama		10.3
2	Descripción de puestos		10.3
3	Dotación de personal y calificaciones		10.2
4	Independencia entre la producción y el control de la calidad	3.5	10.6
5	Control adecuado de la circulación de personal entre zonas	3.4	17.8
6	Registro de los responsables de la puesta en circulación de lotes ante el Servicio Nacional de Control.	3.6	

B PERSONAL CLAVE

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Número suficiente de supervisores		10.6
2	Aptitudes y capacitación adecuadas		10.7

C CAPACITACIÓN

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Capacitación en el empleo para el personal nuevo		10.12
2	Registros de la formación y los estudios	3.8	10.12; 17.7
3	Programa de capacitación sobre PAF		10.12
4	Procedimientos de contención		10.13

D HIGIENE PERSONAL

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Obligación de llevar prendas de protección		10.21; 10.23; 17.10; 17.11; 17.13
2	Obligación de comunicar afecciones médicas y problemas de salud	3.2	10.19
3	Programa de vigilancia médica	3.9; 3.10	10.16
4	Requisitos para el control de la entrada		10.17; 10.22

1.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL PERSONAL
INSPECCIÓN DE _____

Página ___ de ___
 ; Fecha _____

1.0 A: General

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existe un organigrama? ¿Qué departamentos se detallan? Departamento(s) de producción _____ _____ Llenado [] Etiquetado/envasado [] Control de la calidad [] Servicio técnico/mantenimiento [] Garantía de la calidad [] Recepción de mercancías/almacén [] Envío/distribución [] Compras [] Adquisición y cuidado de los animales []				Adjúntese el organigrama, añádanse otros departamentos o indíquense aquellos que sean distintos de los enumerados
2	¿Existen descripciones de funciones para el personal clave? ¿Corresponden adecuadamente a las actividades del departamento?				
3	Número de personas en el servicio técnico _____ ¿Son suficientes? ¿Calificaciones adecuadas? ¿Experiencia suficiente? Número de personas en producción _____ ¿Son suficientes? ¿Calificaciones adecuadas? ¿Experiencia suficiente? Número de personas en control de la calidad _____ ¿Son suficientes? ¿Calificaciones adecuadas? ¿Experiencia suficiente? Número de personas en garantía de la calidad _____ ¿Son suficientes? ¿Calificaciones adecuadas? ¿Experiencia suficiente? Número de personas que atienden a los animales _____ ¿Son suficientes? ¿Calificaciones adecuadas? ¿Experiencia suficiente?				
4	¿Existe una separación clara de responsabilidades entre la producción y el control de la calidad?				
5	¿Existe una separación clara del personal de distintas zonas que manejan animales, microorganismos y productos? Hay un procedimiento escrito?				
6	¿Están registrados en el Servicio Nacional de Control los nombres y calificaciones de los responsables de aprobar los registros de procesamiento de los lotes?				

1.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL PERSONAL
INSPECCIÓN DE _____

Página ___ de ___
; Fecha _____

1.0 B: Personal clave

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existe suficiente personal clave para supervisar las funciones asignadas? Producción Llenado Etiquetado/envasado Control de la calidad Servicio técnico Mantenimiento Garantía de la calidad Otros departamentos: _____ _____				
2	¿Tienen capacitación en biología, microbiología, química, veterinaria, ingeniería química o industrial, etc.? Servicio técnico Departamento(s) de producción Llenado Control de la calidad Garantía de la calidad Atención de los animales Otros: _____				

1.0 C: Capacitación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existen procedimientos de capacitación en el empleo para los nuevos empleados?				
2	¿Se dispone de registros sobre la formación y los conocimientos? ¿Están al día? ¿Están en los archivos del supervisor? Servicio técnico/mantenimiento Departamento(s) de producción Llenado Control de la calidad Garantía de la calidad Atención de los animales Otros departamentos _____				
3	¿Existe un programa de capacitación en PAF? ¿Para nuevos empleados? ¿Actualización anual para todo el personal? ¿Se mantiene un registro?				
4	¿Se ofrece capacitación en procedimientos de contención? ¿Mediante procedimientos escritos? ¿Se mantiene un registro?				

1.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL PERSONAL

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____**; Fecha _____****1.0 D: Higiene personal**

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
1	¿Se exige equipo protector apropiado? ¿Existe un procedimiento normalizado de utilización de vestimenta de protección para el personal de producción? ¿Para otras personas que entren en las zonas de producción (servicio técnico/mantenimiento; personal de limpieza; muestreadores de control de la calidad; inspectores de garantía de la calidad)? ¿Para el personal del laboratorio de control de la calidad?				
2	¿Tiene el personal obligación de comunicar problemas médicos o de salud que puedan tener un efecto adverso en el producto?				
3	¿Existe un programa de vigilancia médica para garantizar la protección del personal y del producto? ¿Vacunación, cuando proceda? ¿Para todos los empleados? ¿Para los contratistas?				
4	¿Existen requisitos de control para la entrada en: ¿las zonas de producción? ¿las zonas de ensayos? ¿los locales de animales? ¿Existen procedimientos para impedir la entrada no autorizada en: las zonas de producción? las zonas de almacén? las zonas de control de la calidad? los locales de animales? ¿Existen esos procedimientos por escrito?				

2.0 LOCALES (SIT 822: 4; 823: 11, 17.6- 17.23)

Los locales y el equipo deben estar debidamente situados, diseñados, construidos, adaptados y conservados para las operaciones que vayan a realizarse. Su disposición y diseño deben intentar reducir al mínimo el riesgo de errores y permitir una limpieza y un mantenimiento eficaces a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso en la calidad de los productos. (Para los locales donde se manejen organismos patógenos, véase también 10.0, Prácticas de contención, A, Diseño de las instalaciones).

A GENERAL

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Idoneidad de los locales	4.1-4.4	11.1
2	Zonas claramente definidas y debidamente controladas	4.11; 5.1	11.1; 11.2; 11.7-11.17; 11.29
3	El diseño impide la entrada de plagas	4.1	11.6
4	Instalación de fontanería correcta: desagües y sifones	4.2	11.25
5	Regímenes de circulación para materiales, personas, productos y desechos	4.4	11.1
6	Iluminación correcta	4.4	11.5; 11.28
7	Actualización y revalidación de las especificaciones de la construcción		
8	Capacidad para la producción para campañas	4.5	11.20
9	Idoneidad de las instalaciones de lavado		11.7; 11.8; 11.9
10	Limpieza, orden y estado de conservación general		

B SISTEMAS DE APOYO

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Diseño y validación de los sistemas de apoyo		17.32
2	Sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (CVAA)	4.12, 4.13	
3	Sistema de aire comprimido		
4	Sistema de vapor limpio		
5	Sistema de agua para inyección		17.33

C OTRAS CONSIDERACIONES PARA EL PROCESAMIENTO EN CONDICIONES ESTÉRILES

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Zonas y operaciones de fabricación asépticas, conforme a las directrices de la OMS		17.1
2	La zona aséptica de fabricación cuenta con todas las instalaciones necesarias		12.4; 17.3; 17.4; 17.5; 17.17; 17.20; 17.22; 17.24; 17.37
3	Elementos excluidos de la zona de fabricación aséptica		17.21; 17.30
4	Aislamiento del proceso de fabricación vacunal		17.39
5	Nivel apropiado de contención		17.1- 17.5
6	Saneamiento de las zonas asépticas		17.34- 17.37

2.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A LOS LOCALES

Página ____ de ____

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

Miembro del personal acompañante: _____

2.0 A: General

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
1	El edificio en el que se fabrica el producto, ¿está adecuadamente situado y construido, y tiene tamaño suficiente para facilitar la limpieza, el mantenimiento y una operación adecuada?				
2	¿Están las zonas claramente definidas y debidamente controladas:				
a	para la cuarentena y el almacenamiento de los materiales de partida?				
b	para el almacenamiento de los productos intermedios?				
c	para las operaciones de fabricación y manipulación?				
d	para las operaciones de control y de laboratorio?				
e	para la cuarentena y el almacenamiento de los productos acabados?				
f	para mantener el material desechado?				
g	para las actividades auxiliares, por ejemplo, instalaciones sanitarias o talleres para el servicio de mantenimiento?				
h	para albergar a los animales?				
3	¿El diseño del edificio impide la entrada de insectos, animales dañinos y otros animales?				
4	Fontanería				
a	¿Existen desagües adecuados? ¿Llevan incorporado un sistema de presiones para evitar el reflujo desde el alcantarillado?				
b	¿Se supervisan los sifones para velar por un funcionamiento adecuado?				
5	¿Consigue el diseño de las instalaciones una circulación unidireccional de materiales, personal, productos y desechos a fin de evitar el contacto entre materiales limpios y sucios (infecciosos)?				
6	¿Es la iluminación suficiente para las condiciones que requiere el trabajo que se realiza en la zona?				
7	¿Se actualizan los planos de las instalaciones, inclusive las mecánicas, eléctricas y constructivas, después de los cambios? ¿Se efectúa una revalidación de los locales después de las renovaciones?				

2.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A LOS LOCALES
INSPECCIÓN DE _____

Página ___ de ___

; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

2.0 A General, continuación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
8	Producción para campañas				
a	¿Están los locales diseñados y construidos de forma que permitan la producción para campañas?				
b	¿Se han validado los cambios introducidos para la campaña (aplicación real de los cambios)?				
c	¿Existe un procedimiento documentado para los cambios en el que se describan la descontaminación, la retirada de equipo, etc.?				
d	¿Se dispone de un plan para las campañas?				
9	¿Incluyen las instalaciones de lavado lo siguiente:				
a	agua caliente y fría?				
b	jabón o detergente?				
c	instalaciones sanitarias limpias de fácil acceso desde la zona de trabajo?				
d	sistemas higiénicos de secado de las manos?				
10	¿Son satisfactorias las instalaciones en relación con lo siguiente:				
a	orden y limpieza?				
b	buen estado de conservación general, en cuanto a la pintura, grietas en los suelos, los techos o las paredes, cierre de las puertas, etc.?				
c	tuberías o cables eléctricos al aire?				
d	bloqueo de las conducciones de aire?				
e	equipo que bloquee los pasillos o las salidas?				

2.0 B: Sistemas de apoyo

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
1	Sistemas de apoyo, incluidos los siguientes:				
a	¿Están diseñados y validados para garantizar la integridad de las características del material intermedio y los productos finales?				
b	¿Existe un programa de mantenimiento de cada sistema? ¿Se aplica?				
c	¿Existen especificaciones y procedimientos por escrito para la operación de los sistemas, y se han definido un plan de muestreo, los lugares que deben supervisarse y los niveles de alerta y de adopción de medidas?				
d	¿Se adoptan medidas concretas para resolver situaciones que no figuran en las especificaciones?				

2.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A LOS LOCALES

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; **Fecha** _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

2.0 B Sistemas de apoyo, continuación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
2	Sistema de CVAA				
a	¿Se han instalado prefiltros en los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado y se renuevan periódicamente?				
b	¿Se comprueban los filtros de partículas en el aire de alto rendimiento (HEPA) al menos una vez al año?				
c	¿Se encuentran los filtros en localización terminal?				
d	Los materiales de que están hechas las tuberías, ¿son resistentes a los desinfectantes que pueden causar corrosión?				
e	¿Están las tuberías y los filtros situados fuera de las salas limpias?				
f	Si se recurre a la fumigación, ¿están diseñadas las instalaciones para permitir una fumigación eficaz?				
g	¿Es el número de cambios de aire por hora suficiente para las zonas definidas?				
h	¿Es apropiado el flujo de aire? (¿se mantiene la diferencia mínima de presiones (1,21 mm H ₂ O)?)				
i	¿Se controla eficazmente la temperatura y la humedad de las salas?				
3	Aire comprimido				
a	El suministro de aire, ¿está exento de aceites?				
b	¿Se filtra el aire a través de un filtro esterilizador?				
c	¿Se controla la humedad?				
4	Vapor limpio				
a	¿Se utiliza vapor limpio para esterilizar las superficies de contacto con los productos?				
b	¿Está construido el sistema de distribución con acero inoxidable tratado para prevenir la corrosión y está inclinado para el drenaje?				
5	¿Sistema de agua para inyección				
a	¿Es adecuado el diseño del sistema de agua para inyección para suministrar suficiente agua de calidad farmacéutica?				
b	¿Existe una cisterna para el sistema de agua para inyección, equipada con un filtro esterilizador que se revise periódicamente?				
c	¿Se almacena el agua para inyección en circulación continua y a ≥ 80 °C? Si no está en circulación, ¿se desecha cada 24 horas o se le da otro uso adecuado?				
d	¿Se utiliza el agua para inyección como lubricante en las bombas de recirculación?				

2.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A LOS LOCALES

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

2.0 C Procesamiento en condiciones estériles

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
1	¿Son las zonas y las operaciones de fabricación conformes con las directrices de la OMS para los productos farmacéuticos estériles que figuran en SIT 823, sección 17, página 61 y siguientes?				
2	¿Incluye la zona aséptica de fabricación lo siguiente:				
a	suelos, paredes y techo lisos, limpiables y no generadores de partículas, capaces de soportar los reactivos de limpieza y desinfección?				
b	ningún conducto o tubería horizontal situado sobre componentes expuestos, material intermedio, o superficies de producción o de contacto con los productos?				
c	controles medioambientales, es decir, de la temperatura, la humedad y de partículas viables y no viables? ¿Existen especificaciones para esos controles? ¿Se ha validado el sistema?				
d	suministro de aire a través de filtros HEPA? (Deben emplearse filtros terminales para las actividades de formulación definitiva y llenado.)				
e	sistema de vigilancia ambiental, es decir, de la temperatura, la humedad y las partículas?				
f	lámparas y accesorios eléctricos (enchufes, etc.) montados y sellados para impedir la salida de aire o la entrada de agua?				
g	identificación de todas las tuberías o conductos de aire, vapor limpio o líquidos?				
h	zona de vestuario estéril/compartimento estanco debidamente equipada?				
i	capacidad de alcanzar niveles apropiados de aire (calidades A, B, C, D) durante la operación?				
j	diseño apropiado de la circulación del aire, que comprenda sistemas independientes de aire para los distintos aspectos del proceso, por ejemplo la fermentación y el llenado?				
k	diseño apropiado para la circulación de aire de modo que a la zona llegue aire filtrado con filtros HEPA por conductos de retorno (no bloqueados por equipo)?				
l	capacidad para mantener las diferencias de presión apropiadas entre las zonas de trabajo que tienen aire de distinta calidad?				

2.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A LOS LOCALES

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; **Fecha** _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

2.0 C Procesamiento en condiciones estériles, continuación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
3	Indíquese si la zona estéril de fabricación excluye lo siguiente:				
a	puertas de acceso para la revisión del equipo y las instalaciones (sólo deben comunicar con la zona exterior)				
b	desagües				
c	fregaderos				
4	¿Está la zona de manipulación de vacunas aislada e independiente de cualquier espacio utilizado con cualquier otro propósito?				
5	¿Están las instalaciones debidamente diseñadas y validadas para cumplir los niveles pertinentes de contención asignados a los organismos que intervienen en el proceso de fabricación?				
6	¿Se limpia la zona aséptica de fabricación de acuerdo con un procedimiento validado? ¿Se aplica? ¿Se anotan los datos sobre la limpieza?				

3.0 EQUIPO (SIT 822: 4; 823: 14, 17.24-17.33)

La presente sección se ocupa de todo el equipo que se utiliza en la preparación, la manipulación y el control del producto intermedio, el producto a granel y el producto final. Debe darse especial consideración a la capacidad relativa a los requisitos del establecimiento, acerca de la facilidad de operación y de limpieza/desinfección, la disponibilidad de piezas de repuesto, mantenimiento, validación y capacitación del personal. (Véase también 10.0, Prácticas de contención, B Equipo).

A IDONEIDAD DEL EQUIPO

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Diseño, construcción y mantenimiento adecuados	4.1	12.1
2	Aislamiento de los lubricantes y el líquido de fabricación de los productos intermedios y finales		
3	Carácter no interactivo de las superficies del equipo		12.10
4	Inclinación correcta de las tuberías y las líneas de servicio		12.3; 12.4

B LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Localización adecuada del equipo	4.1	12.1
2	Procedimientos apropiados de limpieza, mantenimiento y saneamiento		12.9
3	Sistemas de tuberías, válvulas y filtros	4.15	
4	Válvulas en los recipientes de contención primaria esterilizadas por vapor	4.15	
5	Filtros que no emitan fibras	4.13; 4.15	
6	Comprobación de la integridad de los filtros para la filtración estéril	4.13; 4.15	
7	Realización correcta de calibraciones y validación		17.32
8	Filtros de aire apropiados para autoclaves y hornos		
9	Aislamiento de suministros y equipo expuestos a agentes patógenos		17.39

C PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE UTILIZACIÓN (PNU) Y REGISTROS

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Procedimientos escritos para la limpieza y el mantenimiento		14.46
2	PNU apropiados y completos		14.47; 14.49
3	Validación y aprobación de agentes de limpieza y desinfección		14.49
4	Identificación del estado del equipo limpio		
5	Registro de calibraciones y calificaciones		14.47; 15.22
6	Certificaciones fechadas		
7	Programas preventivos de mantenimiento y registros		14.9

D EQUIPO AUTOMATIZADO O CONTROLADO POR ORDENADOR

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Validación de sistemas automatizados		
2	Prioridad al control manual		
3	Procedimientos escritos		
4	Control de los sistemas computadorizados		14.9
5	Copias de seguridad creadas y actualizadas periódicamente		14.9
6	Registro de los cálculos computadorizados con datos de validación		14.9
7	Sistemas de copia en papel como complemento de las copias de seguridad		14.9

3.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL EQUIPO

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; **Fecha** _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

Miembro del personal acompañante: _____

3.0 A: Idoneidad

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
1	¿Está el equipo debidamente diseñado, construido y mantenido?				
2	¿Se adoptan medidas para impedir que cualquiera de las sustancias necesarias para las operaciones, como lubricantes o refrigerantes, entre en contacto con los productos intermedios o acabados?				
3	¿Tienen carácter no interactivo las superficies del equipo que entran en contacto con componentes o productos?				
4	¿Tienen la debida inclinación las tuberías y conducciones cuyo contenido entre en contacto con productos o con superficies de contacto con productos a fin de permitir un drenaje apropiado?				

3.0 B: Limpieza y mantenimiento

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (anótese N.O. si no se ha observado)
1	¿Está el equipo debidamente situado a fin de facilitar su uso, limpieza y mantenimiento?				
2	¿Se limpian, mantienen y desinfectan debidamente el equipo y los utensilios a fin de prevenir el mal funcionamiento y la contaminación cruzada?				
3	¿Están debidamente diseñados los sistemas de tuberías, las válvulas y los filtros de aire a fin de facilitar la limpieza y la esterilización? NOTA: Es preferible mantener sistemas cerrados mediante el uso de métodos de limpieza y esterilización «in situ».				
4	¿Se esterilizan con vapor las válvulas de los recipientes de contención primaria (por ejemplo, los fermentadores)?				
5	¿Los filtros utilizados son del tipo que no genera fibras?				
6	¿Se comprueba la integridad de los filtros usados para la filtración esterilizante antes y después de su uso?				
7	¿Se realizan debidamente las calibraciones y la validación?				
8	¿Están equipados los autoclaves y los hornos de esterilización con filtros de aire eficaces y adecuados cuya integridad se comprueba? ¿Se utilizan filtros HEPA en los hornos?				
9	¿Se mantiene separado de los artículos que no están en uso todos los suministros y el equipo expuestos a los agentes patógenos durante la manipulación a fin de evitar la contaminación cruzada?				

3.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL EQUIPO

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

3.0 C: PNU y registros

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existen procedimientos escritos (PNU) para la limpieza y el mantenimiento del equipo y los utensilios, y se aplican?				
2	¿Incluyen esos PNU:				
a	asignación de responsabilidades en materia de limpieza?				
b	planes definidos de limpieza y mantenimiento?				
c	descripciones de métodos, equipo y materiales utilizados?				
d	instrucciones para la protección del equipo limpio contra la contaminación?				
e	inspección de la limpieza del equipo inmediatamente antes de su uso?				
f	asignación de un número de identificación?				
g	documentación en libros de registro?				
3	¿Están los agentes de limpieza y desinfección validados y aprobados por el departamento de control de la calidad?				
4	¿Se identifica como tal el material limpio?				
5	¿Se registran debidamente las calibraciones y calificaciones?				
6	¿Están todas las certificaciones actualizadas?				
7	¿Se aplican programas preventivos de mantenimiento y registros coherentes de trabajo?				

3.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL EQUIPO

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

3.0 D: Equipo y sistemas automatizados y computadorizados

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	En los sistemas automáticos y controlados por computadora:				
a	¿Hay una descripción adecuada del sistema, los componentes y las características de operación, inclusive un diagrama lógico de flujo?				
b	¿Está a cargo una persona con la experiencia apropiada?				
c	¿Existe un procedimiento de evaluación continua y control de los cambios?				
2	¿Se da prioridad al control manual para el equipo de producción automatizado o existen sistemas en caso de fallo?				
3	¿Están los procedimientos por escrito?				
4	¿Están controlados los sistemas computadorizados, como las balanzas programables, los autoclaves, etc., a fin de impedir los cambios no autorizados?				
5	¿Se crean y mantienen regularmente copias de seguridad de los datos computadorizados?				
6	Cuando la informatización elimina los cálculos, ¿se archiva una copia escrita del programa junto con los datos de validación?				
7	¿Existen sistemas alternativos (copia en papel) diseñados y mantenidos para garantizar que los datos de seguridad son exactos y completos, y están esos sistemas protegidos contra las modificaciones, las pérdidas de datos o la desaparición?				
8	Validación de equipo y programas informáticos:				
a	¿Han sido validados todos los sistemas?				
b	¿La validación se realiza en las instalaciones o se encomienda al exterior?				
c	¿Se mantienen registros?				
d	¿Se ha evaluado el riesgo de cada sistema computadorizado? ¿Es el riesgo apropiado?				

4.0 CONTROL DE LA PRODUCCIÓN Y DURANTE EL PROCESO (SIT 822: 6; 823: 15, 17.53-17.83)

Los controles de la producción y durante el proceso desempeñan un papel particularmente importante en la garantía de una calidad constante de los productos biológicos. Las pruebas que sean indispensables para el control de la calidad pero que no se puedan efectuar en el producto acabado se realizarán en el momento apropiado durante la producción. Las fases de la producción deben supervisarse y documentarse con eficacia y detalle a fin de velar por la inocuidad, la calidad y la eficacia del producto acabado.

A IDONEIDAD DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Especificaciones y licencia de circulación expedida por control de la calidad para los materiales de partida/ materias primas	6.2	13.12; 14.1; 14.15
2	Calidad y estabilidad de materias primas y componentes	9.4	11.11; 11.12; 13.2; 13.3; 13.5
3	Documentación de materias primas de origen animal	6.2	13.10
4	Ensayo o detección previos de los materiales biológicos		
5	Documentación para lotes de siembra/bancos de células	4.6	

B PROCESOS DE PRODUCCIÓN

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Fórmula maestra (FM) aprobada para todos los productos		14.22; 14.23
2	Proceso de producción validado para cada producto		5.2-5.4; 17.52
3	Procedimientos validados de llenado en condiciones asépticas		17.40
4	Límites de tiempo y temperatura para las fases de producción		
5	Eliminación/inactivación validadas de impurezas u otros contaminantes víricos potenciales, cuando proceda		
6	Ensayo/certificación de productos intermedios en el proceso		13.22; 16.11
7	Vigilancia de la biocarga de las materias primas		17.44; 17.50
8	Límites de alerta y acción para la vigilancia ambiental		17.37
9	Límites de alerta y acción para los sistemas de agua		17.42

C ESTERILIZACIÓN/DESPIROGENACIÓN

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Validación de todos los ciclos de esterilización y despirogenación	6.5	17.54
2	Suministro adecuado de vapor puro		
3	Sistemas validados de esterilización por filtros		17.81; 17.82
4	Fecha de caducidad para los artículos esterilizados		17.47
5	Comprobación de la integridad de los filtros		17.81
6	Filtros de esterilización en línea	6.4	

D IDENTIFICACIÓN

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Identificación correcta de los materiales transferidos		
2	Supervisión de la operación de dispensar/adicionar		
3	Documentación de los rendimientos	8.2	14.28
4	Verificación de los cálculos		14.28
5	Identificación de contenedores, conductos y equipo principal		14.10
6	Equipo principal identificado en el registro de procesamiento del lote (RPL)		14.28
7	Documentación de las desviaciones de las PNU y aprobación por control de la calidad/garantía de la calidad		14.7
8	Identificación de fallos críticos del sistema		
9	Esterilización de equipo y suministros vinculados al producto		
10	Números de referencia para los artículos esterilizados		17.57
11	Inspección de zonas antes de su uso		
12	Indicadores de esterilización/despirogenación sensibles al calor		17.57

4.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL CONTROL DE LA PRODUCCIÓN Y DURANTE EL PROCESO

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

Miembro del personal acompañante: _____

4.0 A: Idoneidad de los materiales de partida

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O si no se ha observado)
1	¿Existen especificaciones aprobadas para todo el material de partida o las materias primas utilizadas en el proceso de fabricación y tienen licencia de Control de la Calidad?				
2	Para garantizar la calidad de las materias primas:				
a	¿existe un sistema de cuarentena y licencia de circulación?				
b	¿se evalúan las condiciones de almacenamiento?				
c	¿garantizan los contratos con proveedores la calidad y estabilidad, inclusive la notificación de cambios en la fabricación?				
3	En las materias primas de origen animal:				
a	¿están documentados los pormenores de la fuente, el origen y el método de fabricación?				
b	¿están almacenados en ambientes controlados?				
c	¿se dan las fechas de caducidad y existe una política de reensayo?				
d	¿se separan debidamente los materiales desechados del material aceptable?				
e	¿se han validado los procedimientos de eliminación e inactivación de virus?				
4	Antes de la entrada en los laboratorios o los lugares de fabricación, ¿se someten a pruebas los materiales biológicos que puedan contener organismos infecciosos?				
5	Los bancos de células madre/de trabajo y los centros de conservación de lotes de siembra, ¿tienen registros detallados de:				
a	la historia de las células, inclusive el número de duplicaciones de generaciones o de pases de virus? ¿Hay un límite máximo?				
b	la caracterización conforme al SIT de la OMS correspondiente al producto?				
c	la demostración de la pureza?				
d	los procedimientos de fabricación?				
e	almacenamiento y seguridad apropiados con vigilancia continua de la temperatura, las alarmas y el suministro eléctrico de emergencia?				
f	registro de inventario?				
g	almacenamiento debidamente separado para evitar confusiones o contaminación cruzada con otros materiales?				
h	almacenamiento dividido en dos lugares distintos?				

i	vigilancia habitual de la estabilidad (viabilidad/ pureza)?				
j	demostración de la identidad?				

4.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL CONTROL DE LA PRODUCCIÓN Y DURANTE EL PROCESO

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

4.0 B: Procesos

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones
1	Fórmula Maestra (FM)				
a	¿Describe apropiadamente la FM el proceso completo de producción?				
b	¿Está la FM actualizada y ha sido aprobada por Control/Garantía de la Calidad?				
c	¿Es el formulario de Registro de Producción de Lote una representación adecuada de la FM?				
2	Validación del proceso:				
a	¿Ha sido validada cada fase del proceso de producción de conformidad con un protocolo de validación aprobado?				
b	¿Se hace la validación cuando es necesaria y se efectúa apropiadamente?				
3	Llenado aséptico:				
a	¿Se adoptan precauciones adecuadas para mantener condiciones asépticas durante el proceso de llenado?				
b	¿Se valida cada proceso de llenado mediante un llenado simulado?				
c	¿Se utilizan en la simulación un medio adecuado, se llena un número suficiente de viales y se abarcan todas las operaciones?				
4	¿Se establecen límites de tiempo y de temperatura para la terminación de las fases de producción?				
5	¿Están validados los procesos de eliminación e inactivación de virus, si procede?				
6	¿Se comprueba la identidad, la calidad, la potencia y la pureza de los materiales intermedios durante el proceso? En otro caso, ¿existen certificados válidos de calidad emitidos por los proveedores?				
7	¿Se supervisa la biocarga de los materiales de partida, materias primas y materiales intermedios antes de la esterilización?				
8	¿Se establecen límites de alerta y de acción para la vigilancia ambiental, y se adoptan medidas eficaces cuando se sobrepasan los límites?				
9	¿Se han establecido criterios para límites microbianos, características físicoquímicas y endotoxinas para los sistemas de agua, y se adoptan medidas eficaces cuando se exceden los límites?				

4.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL CONTROL DE LA PRODUCCIÓN Y DURANTE EL PROCESO

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

4.0 C: Esterilización/despirogenación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Están todos los procesos y ciclos de esterilización/despirogenación validados y actualizados?				
2	¿Existe un suministro suficiente de vapor puro para garantizar la operación simultánea y correcta del número validado de autoclaves?				
3	¿Están validados los sistemas de esterilización por filtros y siguen las condiciones siendo las mismas que cuando se efectuó la validación?				
4	¿Se asigna una fecha de caducidad a los artículos esterilizados y se establece un período máximo de tiempo entre el lavado y la esterilización?				
5	¿Se comprueban los filtros inmediatamente antes y después de su uso por un método apropiado como la prueba del punto de burbujeo?				
6	¿Se utilizan los filtros esterilizantes en línea para la adición habitual de gases, medios, soluciones, etc., a los fermentadores?				

4.0 D: Identificación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Si se transfiere un componente/material a un nuevo recipiente, se identifica este con:				
a	el nombre o código del componente/material?				
b	el número de recepción o control?				
c	la cantidad en el recipiente?				
2	¿Se supervisan debidamente las operaciones de dispensar/adicionar de modo que cada material dispensado sea examinado por una segunda persona para garantizar:				
a	que el componente/material ha sido aprobado por Control de la Calidad?				
b	que la cantidad concuerda con el registro del lote?				
c	que el recipiente está debidamente identificado?				
d	que los componentes/materiales son añadidos al lote por una persona y verificados por otra persona?				

4.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL CONTROL DE LA PRODUCCIÓN Y DURANTE EL PROCESO

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

4.0 D: Identificación, continuación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
3	¿Se determinan el rendimiento real y los porcentajes del rendimiento teórico al concluir cada fase de la operación con la documentación de las pérdidas eventuales?				
4	¿Son verificados los cálculos de rendimiento por una segunda persona?				
5	¿Están identificados en todo momento durante la producción todos los recipientes, conducciones y principales elementos del equipo respecto del contenido y la fase de las operaciones?				
6	¿Están identificados los principales elementos del equipo con un número que se registra en los registros de manipulación de los lotes durante la producción?				
7	¿Se documentan todas las desviaciones de los PNU y son revisadas por Control/Garantía de la Calidad para su aprobación o para la adopción de medidas correctivas?				
8	¿Se han establecido procedimientos por escrito para especificar las medidas adoptadas en relación con la identificación y disposición del material en las salas de ambiente controlado y en el autoclave si falla o funciona incorrectamente el sistema automático?				
9	¿Se registran el método, la fecha, la duración, la temperatura y otras condiciones de cada ciclo de esterilización del equipo y los suministros utilizados en la producción? ¿Se mantienen de modo que permita la identificación del producto con el proceso particular de fabricación y esterilización?				
10	¿Se identifican los artículos esterilizados mediante un número de referencia?				
11	¿Se efectúan inspecciones de las zonas inmediatamente antes del uso para garantizar que todos los materiales de la operación previa han sido eliminados, y son esos procedimientos adecuados?				
12	¿Se marcan todos los artículos esterilizados en el autoclave y con calor seco con indicadores sensibles al calor?				

4.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL CONTROL DE LA PRODUCCIÓN Y DURANTE EL PROCESO

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

MUESTRAS DE PRODUCCIÓN TOMADAS:

Fuente: _____; Fecha: _____;

<u>Nombre del producto</u>	<u>Tipo</u>	<u>Nº de muestras</u>	<u>Nº de lote</u>	<u>Condiciones de almacenamiento</u>	<u>Datos del ensayo*</u>
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No __
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No __
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No __
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No __
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No __
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No __

(Tipo: materia prima, material de partida, material intermedio, producto final a granel, recipiente definitivo)

Razones del muestreo:

Recibo firmado por el inspector y archivado en la empresa Sí/No ____ (adjúntese copia)

* : Certificado de análisis del proveedor, o resultado del ensayo aprobado por Control de la Calidad

5.0 CONTROL DEL LABORATORIO POR LABORATORIOS DE CONTROL DE LA CALIDAD (SIT 822: 9; 823: 3, 13-34-13-37, 16)

Los controles durante el proceso pueden ser efectuados por el personal de producción bajo la supervisión de un departamento independiente de control de la calidad. El producto acabado es responsabilidad del departamento de control de la calidad. El establecimiento de Procedimientos Normalizados de Utilización (PNU) es indispensable para garantizar su exactitud y reproducibilidad. El laboratorio de control de la calidad demuestra la uniformidad de la fabricación mediante pruebas apropiadas y la revisión de los registros.

A IDONEIDAD

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Todas las especificaciones, normas, planes de muestreo, procedimientos de ensayo y otros mecanismos de control de laboratorio inclusive cualesquiera cambios revisados y aprobados por Garantía de la Calidad		3.2
2	Registro y justificación de toda desviación		3.2
3	Controles de laboratorio establecidos para garantizar que los materiales ensayados se ajustan a las normas apropiadas de identidad, potencia, calidad y pureza		3.3
4	Estos controles de laboratorio incluyen todas las pruebas y documentación necesarias		3.4; 16.12; 16.8
5	Reactivos, medios de cultivo, etc. rotulados y preparación registrada en los libros del laboratorio con fechas de caducidad		
6	Ensayos apropiados para garantizar la ausencia de microorganismos contaminantes		16.13
7	Planes escritos de muestreo y ensayo para materias primas, productos intermedios y productos finales según proceda		16.2-16.4

B REACTIVOS DE REFERENCIA

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Almacenamiento, seguridad, identificación correctos		13.34
2	Análisis de la variación con el tiempo		

C PROGRAMA DE VALIDACIÓN, CALIBRACIÓN Y ESTABILIDAD

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Se han establecido, documentado, validado y se revisan y actualizan periódicamente la exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos de ensayo		
2	Programas de ensayo por escrito para evaluar las características de estabilidad para determinar las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad	9.1	16.19
3	Sistema de muestreo de retención	9.5	16.16
4	La cantidad para el muestreo de retención consta de al menos dos veces la cantidad necesaria para efectuar todas las pruebas exigidas		16.16
5	Las muestras de retención de cada lote del producto acabado se almacenan en condiciones conformes con el rótulo del producto	9.5	16.16
6	Examen anual de las muestras para saber si se han deteriorado		

5.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL CONTROL DEL LABORATORIO POR LABORATORIOS DE CONTROL DE LA CALIDAD

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Laboratorio: _____

Miembro del personal acompañante: _____

5.0 A: Idoneidad

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Son revisadas y aprobadas por Garantía de la Calidad las especificaciones, normas, planes de muestreo, procedimientos de ensayo u otros mecanismos de control de laboratorio incluida cualquier revisión?				
2	¿Se registran y justifican las desviaciones de esas especificaciones, normas, etc.?				
3	¿Incluyen los controles de laboratorio el establecimiento de especificaciones, normas, planes de muestreo, procedimientos de ensayo y sustancias de referencia científicamente fundados y apropiados, con el fin de asegurar que los materiales ensayados se ajustan a las normas adecuadas de identidad, potencia, calidad y pureza?				
4	¿Incluyen esos controles de laboratorio lo siguiente:				
a	determinación del cumplimiento de especificaciones escritas para la aceptación de cada lote en cada envío de material o partida de productos almacenados?				
b	descripción de los procedimientos de muestreo y ensayo de los materiales intermedios?				
c	política de reensayo, en la que se definan los argumentos y los criterios para los reensayos, el número de muestras y la documentación necesaria?				
d	un programa amplio de calibración que comprenda intervalos de calibración/certificación, criterios de aceptación y disposiciones para la aplicación de medidas correctivas?				
5	¿Se rotulan debidamente, se registra la preparación en los libros del laboratorio y se dan las fechas de caducidad de todos los reactivos, medios de cultivo, etc.?				
6	¿Se realizan pruebas adecuadas en cada partida de producto que deba estar exento de microorganismos inaceptables?				
7	¿Existen planes escritos de muestreo y ensayo para materias primas, productos intermedios y producto final que incluyan el método de muestreo y el número de unidades por lote que deben ensayarse, y se aplican?				

5.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL CONTROL DEL LABORATORIO POR LABORATORIOS DE CONTROL DE LA CALIDAD

Página ____ de ____

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Laboratorio: _____

5.0 B: Reactivos de referencia

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Se mantienen todos los reactivos de referencia en condiciones seguras, debidamente almacenados e identificados y se mantiene su integridad?				
2	¿Se analizan los resultados de las pruebas de todos los materiales de referencia y los patrones a intervalos apropiados para conocer la variación estadística respecto del valor esperado?				

5.0 C: Programa de validación, calibración y estabilidad

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Están establecidas, documentadas, validadas y sometidas a revisión y actualización periódica la exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos de ensayo?				
2	¿Existe un programa de ensayos por escrito diseñado para evaluar las características de estabilidad de cada producto para determinar las condiciones apropiadas de almacenamiento y las fechas de caducidad?				
3	¿Existe un sistema de muestreo de retención?				
4	¿Consta la cantidad de muestra de retención de al menos dos veces la cantidad necesaria para realizar todos los ensayos exigidos (salvo los de esterilidad y pirógenos)?				
5	¿Se almacenan las muestras de retención de cada lote de producto acabado en condiciones conformes con el rótulo del producto?				
6	¿Se examinan al menos visualmente esas muestras una vez al año para saber si se han deteriorado? ¿Se registra el resultado de ese examen?				

5.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA AL CONTROL DEL LABORATORIO POR LABORATORIOS DE CONTROL DE LA CALIDAD

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; **Fecha** _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Producto: _____

MUESTRAS DE CONTROL DE LA CALIDAD TOMADAS:

Fuente: _____; Fecha: _____;

<u>Nombre del producto</u>	<u>Tipo</u>	<u>Nº de muestras</u>	<u>Nº de lote</u>	<u>Condiciones de almacenamiento</u>	<u>Datos del ensayo*</u>
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No ___
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No ___
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No ___
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No ___
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No ___
_____	_____	_____	_____	_____	Sí/No ___

(Tipo: materia prima, material de partida, material intermedio, producto final a granel, recipiente definitivo)

Razones del muestreo:

Recibo firmado por el inspector y archivado en la empresa Sí/No ___ (adjúntese copia)

* : Certificado de análisis del proveedor, o resultado del ensayo aprobado por Control de la Calidad

6.0 DOCUMENTACIÓN DEL PROCESO Y LA DISTRIBUCIÓN (SIT 822: 8; 823: 14)

Una buena documentación es parte indispensable de la garantía de la calidad. Sus objetivos son definir la especificación para todos los materiales y métodos de manufactura y control, velar por que la información necesaria para la puesta en circulación del producto quede registrada, y dejar un rastro de inspección que permita la investigación del historial de un supuesto lote defectuoso.

A GENERAL

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Mantenimiento de registros		6.4; 14.8; 14.26; 14.46; 14.47
2	Fecha y firma de los registros	8.3	14.8

B REGISTROS DEL PROCESAMIENTO DE LOS LOTES/PARTIDAS (RPL)

Para cada lote o partida debe prepararse un registro del control de producción, el proceso y la calidad, basado en un registro patrón. Este documento también es necesario para la puesta en circulación.

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	RPL amplio y completo	8.2	14.28
2	Revisión del RPL		
3	Mantenimiento de RPL		

C DOCUMENTACIÓN DEL EQUIPO UTILIZADO

Los registros del mantenimiento, la esterilización y el rendimiento de los principales elementos del equipo deben mantenerse de modo que permita vincular su estado con un determinado lote/partida de producción.

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Actualización de los libros de anotaciones sobre el equipo		14.46
2	Fecha y firma de los registros sobre el equipo		
3	Información exigida en los registros sobre el equipo		

**6.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A
LA DOCUMENTACIÓN DEL PROCESO Y LA DISTRIBUCIÓN
INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____**

Página ___ de ___

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

Miembro del personal acompañante: _____

6.0 A: General

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existen registros de lo siguiente:				
a	todos los materiales utilizados?				
b	todos los procedimientos normalizados de utilización?				
c	el proceso y la distribución de cada lote o partida?				
d	todas las quejas y su investigación?				
e	todo el equipo, inclusive su limpieza, mantenimiento y validación?				
f	la limpieza, el mantenimiento y el control ambiental de los locales?				
2	Todos los registros:				
a	¿están fechados?				
b	¿están firmados por la persona que efectúa el trabajo (y, en todas las fases críticas, por la persona que lo comprueba)?				
c	¿se conservan en el lugar de trabajo durante toda la operación?				
d	¿se conservan y están disponibles para la inspección al menos 2 años después de la fecha de caducidad del lote/partida?				

6.0 B: Registros del proceso de lotes/partidas (RPL)

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Indica el RPL:				
a	el nombre, la potencia y la dosis del producto?				
b	la fecha de fabricación?				
c	el número de identificación del lote y la partida?				
d	garantía de que la copia del registro modelo del proceso es exacta?				
e	si los cambios en el registro modelo son aprobados por Garantía de la Calidad antes del inicio de la operación?				
f	la formulación completa del lote/partida?				
g	el número de partida de cada componente u otro material intermedio y, cuando proceda, el número de esterilización?				
h	los PNU utilizados?				
i	la producción obtenida en distintas fases de fabricación, tanto valores reales medidos como porcentajes de los valores esperados?				
j	un registro de cada paso realizado?				
k	un registro del principal equipo utilizado?				

**6.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A
LA DOCUMENTACIÓN DEL PROCESO Y LA DISTRIBUCIÓN**

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

6.0 B: Registros del proceso de lotes/partidas (RPL), continuación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
l	un registro de todas las muestras de control tomadas durante el proceso y de los resultados obtenidos?				
m	una muestra del rótulo en el envase definitivo?				
n	identificación de materiales de envasado, recipientes, cierres utilizados?				
o	inspección de la zona de procesamiento antes y después de su uso?				
p	precauciones adoptadas y observaciones especiales o poco habituales realizadas durante la fabricación del lote?				
q	investigación de todas las observaciones poco habituales realizadas en la partida y, cuando proceda, de las muestras de otras partidas del producto?				
r	para los lotes/partidas desechados, un registro de la eliminación o el reprocesamiento?				
2	¿Están todos los RPL revisados y firmados debidamente según lo indica:				
a	un documento de revisión del RPL o lista de comprobación en la que se describa el proceso de revisión?				
b	una firma con fecha de la persona responsable de aprobar las operaciones de fabricación?				
c	un informe analítico, fechado y firmado por la persona responsable, en el que se muestre si el lote/ partida cumple las especificaciones?				
d	decisión de puesta en circulación o rechazo del lote/ partida por el departamento de control de la calidad?				
3	¿Se conservan los RPL en los archivos durante 2 años después de la fecha de caducidad?				

6.0 C: Documentación del equipo utilizado

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Se conservan los registros sobre el uso, la limpieza, la esterilización y el mantenimiento del equipo en libros individuales para cada elemento del equipo?				
2	¿Están todos esos registros fechados y firmados en orden cronológico?				
3	¿Incluyen los registros información del lote/partida que comprenda números de identificación y fechas?				

7.0 ANIMALES: CALIDAD, LOCALES Y CUIDADOS (SIT 822: 5)

Los animales son indispensables tanto en la fabricación como en el control de la calidad de muchos productos biológicos. Es importante que estén sanos y sean apropiados para los fines con que se utilizan. Debe respetarse la legislación nacional en relación con los experimentos y la protección de los animales.

A ADQUISICIÓN DE ANIMALES

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	PNU para la adquisición de animales		
2	Autorización para encargar animales		
3	Los proveedores garantizan la calidad y la uniformidad de los animales		
4	PNU para el mantenimiento y el ensayo de las colonias internas		

B RECEPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS ANIMALES

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	PNU para la recepción de animales y los registros necesarios		
2	Cuarentena de los animales recién llegados	5.1	
3	PNU para evaluar el estado de salud de los animales		

C CUIDADO DE LOS ANIMALES

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	PNU para el alojamiento, la alimentación, la manipulación y el cuidado de los animales	5.2	
2	PNU para la identificación y el aislamiento de los animales enfermos		
3	Registro de las enfermedades, el tratamiento y las medidas preventivas	5.2	

D ASIGNACIÓN DE LOS ANIMALES QUE SE HAN DE UTILIZAR

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Las especificaciones para los animales se incluyen en los PNU		
2	Sistema de identificación para los animales utilizados o en ensayo		

E LOCALES

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Salas para animales suficientes y apropiadas	5.1	
2	Servicios y PNU para los desechos y los cadáveres	5.1	
3	Servicios y PNU para la limpieza, la desinfección, la esterilización y el mantenimiento de los suministros y el equipo	5.1	
4	Almacenamiento apropiado del material, el alimento y los lechos	5.1	
5	Zonas apropiadas para la manipulación y el ensayo de los animales	5.1	
6	Equipo debidamente situado		
7	Instalaciones separadas para el personal que trabaja con los animales	5.2	
8	Sistema ambiental que funciona debidamente		
9	Sistema aprobado de lucha contra las plagas		
10	Sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado		
11	Sistema de iluminación		
12	Control del ruido		
13	Suministro eléctrico de emergencia		

7.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A LOS ANIMALES: CALIDAD, INSTALACIONES Y CUIDADO	Página ___ de ___
INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____	
Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____	

Miembro del personal acompañante: _____

7.0 A: Adquisición

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existen PNU para la adquisición de animales?				
2	¿Hay una persona en el departamento con autorización para comprar animales?				
3	¿Los contratos con los proveedores garantizan la calidad y la uniformidad de los animales suministrados?				
4	Si los animales proceden de la colonia de cría del propio fabricante, existen PNU para el mantenimiento y el ensayo de la colonia?				

7.0 B: Recepción y evaluación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existen PNU relativos a la recepción de animales que incluyan la identificación de la persona responsable y la documentación exigida?				
2	¿Se pone en cuarentena a los animales recién llegados?				
3	¿Existen PNU para evaluar el estado de salud de los animales antes de utilizarlos?				

7.0 C: Cuidado

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existen PNU relativos al alojamiento, la alimentación, la manipulación y el cuidado de los animales?				
2	¿Existen PNU para la identificación y el aislamiento de los animales enfermos?				
3	¿Se registran los casos de enfermedad, el tratamiento y las medidas preventivas?				

7.0 D: Asignación de animales para su uso

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Están escritas en los respectivos PNU las especificaciones para los animales utilizados en la producción o en los ensayos de control de la calidad?				
2	¿Existe un sistema claro de identificación de los animales asignados a cada ensayo o cada uso?				

**7.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A LOS ANIMALES:
CALIDAD, INSTALACIONES Y CUIDADO**

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

7.0 E: Instalaciones

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Hay suficientes salas para animales debidamente diseñadas para permitir el alojamiento independiente de:				
a	la colonia de cría?				
b	diferentes especies animales?				
c	animales en cuarentena?				
d	animales enfermos?				
e	animales en ensayo, incluidos los ensayos con materiales peligrosos, infecciosos y no infecciosos?				
2	¿Existen medios y PNU para la recogida y la eliminación de desechos animales y animales muertos a fin de reducir al mínimo los riesgos de enfermedad y la contaminación ambiental?				
3	¿Existen medios y PNU para la limpieza, desinfección, esterilización y mantenimiento de suministros y equipo, inclusive jaulas y comederos?				
4	¿Existen zonas especialmente designadas para la inoculación y la toma de muestras en animales, la cirugía en condiciones asépticas, la autopsia, las radiografías, la histología y otras pruebas de laboratorio?				
5	¿Existen zonas independientes de almacenamiento para el equipo, los alimentos y los lechos que estén protegidas de la infección/contaminación, y con refrigeración cuando proceda?				
6	¿Está el equipo debidamente situado para su operación, inspección, limpieza y mantenimiento?				
7	¿Existe un espacio independiente para el guardarropa, las duchas, los servicios y los lavabos del personal que trabaja en las salas de animales?				
8	¿Existe un sistema de control ambiental que funcione debidamente?				
9	¿Se aplica y sistema de control de plagas que esté documentado, validado y aprobado por Garantía de la Calidad que demuestre la ausencia de interferencia con las pruebas y mantenga el buen estado de los animales?				
10	¿Es apropiado el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado, con control de la temperatura y la humedad y el número suficiente de cambios de aire por hora?				
11	¿Existe un sistema de iluminación controlado por un temporizador?				
12	¿Existe un sistema apropiado de control del ruido?				
13	¿Existe un sistema de energía eléctrica de emergencia en caso de fallo del suministro?				

8.0 GARANTÍA DE LA CALIDAD (SIT 822: 9; 823: 1)

La garantía de la calidad es un concepto amplio que abarca todas las cuestiones que influyen individual y colectivamente en la calidad de un producto. Los procedimientos de garantía de la calidad velan por que todos los productos, materiales, equipo, instalaciones y personal cumplan las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) y se mantengan la calidad y la uniformidad de la producción. Las disposiciones adoptadas por una empresa para garantizar que los siguientes aspectos de la calidad se consigan y se controlen debidamente dependerá de la complejidad de las operaciones y de la estructura de organización de la empresa.

A GENERAL

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Registros de los proveedores, los contratistas y los consultores		8.1; 9.8
2	Registro de sus calificaciones		8.9; 9.9
3	Registro de documentos actualizados		

B PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE UTILIZACIÓN (PNU)

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	PNU escritos y aprobados para todas las actividades de fabricación y ensayo	9.1	1.2; 14.44; 14.46
2	Revisión periódica de los PNU		14.5
3	Revisiones de los PNU aprobadas por una persona autorizada		14.3
4	Sistema de distribución y control de los PNU		14.5
5	Uso de los PNU		

C EQUIPO

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Validación y revalidación de todo el equipo	9.1	1.2
2	Calibración de todos los instrumentos		
3	Notificación, investigación y registro de todas las desviaciones		

D VIGILANCIA AMBIENTAL

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Recuentos viables en el aire	9.1	17.37
2	Partículas no viables en el aire	9.1	17.32; 17.37
3	Recuentos viables en las superficies	9.1	17.32; 17.37
4	Recuentos viables en el gas comprimido		17.32
5	Partículas no viables en el gas comprimido		17.32
6	Recuentos viables en el agua		17.32; 17.33
7	Frecuencia de la vigilancia ambiental		

E PRODUCTOS INTERMEDIOS Y PRODUCTOS ACABADOS

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Estabilidad de los productos		16.17
2	Sistemas de cuarentena y puesta en circulación		
3	Nuevo procesamiento de los productos no satisfactorios y devueltos		16.14
4	Evaluación e investigación de las quejas		6.1-6.4; 6.6
5	Productos retirados de la distribución	8.4	7.1-7.8

F CONTROL DE LA CALIDAD

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Independencia del departamento de control de la calidad		3.2
2	Validación de los ensayos de control de la calidad		3.2
3	PNU para todas las operaciones del laboratorio de control de la calidad		3.3
4	Análisis de las tendencias para vigilar la uniformidad de la producción		
5	Control de la calidad participa en las decisiones relativas a la calidad del producto		3.1

G INSPECCIONES

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Autoinspección de cada zona de fabricación y de ensayos		9.1
2	Seguimiento de la inspección para garantizar que se adoptan las medidas pertinentes		9.1
3	Aplicación de las conclusiones de la inspección y las recomendaciones del Servicio Nacional de Control		
4	Sistema de inspección para los contratistas		8.4

**8.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A
LA GARANTÍA DE LA CALIDAD**

Página ____ de ____

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

Miembro del personal acompañante: _____

8.0 A: General

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Se mantienen registros de los proveedores, los contratistas y los consultores?				
2	¿Están registradas sus calificaciones?				
3	¿Se mantienen registros de la actualización de documentos?				

8.0 B: PNU

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existen PNU escritos y aprobados para todas las actividades de fabricación y ensayo?				
2	¿Se revisan los PNU con arreglo a un plan periódico y definido? ¿Al menos una vez al año?				
3	¿Son aprobadas por una persona autorizada las revisiones de los PNU?				
4	¿Existe un sistema para la distribución de los PNU y para la revocación de los PNU antiguos?				
5	¿Está claro que los PNU se aplican y siguen tanto en la producción como en el control de la calidad?				

8.0 C: Equipo

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existe un sistema de validación y revalidación periódica de todo el equipo, inclusive la revalidación posterior a las reparaciones?				
2	¿Existe un sistema para la calibración de todos los instrumentos?				
3	¿Existe un sistema para notificar, investigar y anotar todas las desviaciones de las especificaciones o el mal funcionamiento del equipo?				

**8.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A
LA GARANTÍA DE LA CALIDAD**

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

8.0 D: Vigilancia ambiental

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Se vigila el aire para detectar microbios?				
2	¿Se vigila el aire para detectar partículas?				
3	¿Se vigilan las superficies para detectar microbios?				
4	¿Se vigila el gas comprimido para detectar microbios?				
5	¿Se vigila el gas comprimido para detectar partículas?				
6	¿Se vigila el agua para detectar microbios y endotoxinas?				
7	¿Existe un plan definido de vigilancia ambiental? ¿Es apropiado para cada fase del proceso de producción? ¿Indican los registros que se aplica ese plan?				

8.0 E: Productos intermedios y producto acabado

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Se vigila la estabilidad de los productos acabados y, en su caso, de los productos intermedios?				
2	¿Existe un sistema de cuarentena y puesta en circulación para los productos intermedios y los productos acabados que incluya la identificación clara de su situación (cuarentena, puesta en circulación, rechazo, etc.)?				
3	¿Existe un sistema de reprocesamiento de los productos no satisfactorios y devueltos, previa aprobación de Control de la Calidad?				
4	¿Existe un sistema de evaluación e investigación rápida de las quejas recibidas del exterior?				
5	¿Existe un sistema de retirada rápida y eficaz de los productos? ¿Está prevista la notificación al Servicio Nacional de Control?				

**8.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A
LA GARANTÍA DE LA CALIDAD**

Página ____ de ____

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

8.0 F: Control de la calidad

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Es independiente el departamento de control de la calidad del de producción?				
2	¿Están validadas todas las pruebas de control de la calidad?				
3	¿Tiene el laboratorio de control de la calidad PNU que describan el muestreo, los ensayos, la documentación y criterios precisos para la puesta en circulación?				
4	¿Vigila el departamento de control de la calidad la uniformidad de la producción mediante análisis de tendencias?				
5	¿Participa el laboratorio de control de la calidad en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto?				

8.0 G: Inspecciones

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existe un sistema de autoinspección periódica de cada zona de fabricación y ensayo?				
2	¿Se hace un seguimiento de las inspecciones para velar por que se adopten las medidas apropiadas para corregir las deficiencias?				
3	Después de la inspección del fabricante por el Servicio Nacional de Control, ¿existe un sistema para seguir las recomendaciones formuladas por éste?				
4	¿Existe un sistema para la inspección de los contratistas respecto de cualesquiera actividades de fabricación o ensayo contratadas en el exterior?				

9.0 ROTULACIÓN, ENVASADO Y DISTRIBUCIÓN (SIT 822: 7, 8; 823: 13.16-13.20, 14.11, 14.32, 14.34, 15.24-15.34)

Es preciso dar particular importancia al control de las operaciones de rotulación y envasado pues la mayoría de los casos de retirada de productos se deben a errores de rotulación o al uso de componentes de rotulación no aprobados. Deben imponerse controles para prevenir esos errores.

A MATERIALES PARA EL ENVASADO

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Especificaciones		13.20
2	PNU para la recepción, el muestreo y el ensayo		14.32; 14.34
3	Control y cuarentena del material recibido		13.2
4	Control e inventario del material puesto en circulación		13.17
5	Control de los números de referencia		13.15
6	Aprobación por el Servicio Nacional de Control de los textos que aparecen en los rótulos	7.2	

B OPERACIONES DE ROTULACIÓN Y ENVASADO

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	PNU		14.25
2	Separación de las operaciones		13.17
3	Conciliación de los rótulos		14.29
4	Especificaciones para los límites de conciliación		
5	Contabilidad de todo el producto rotulado		
6	Inspección de la línea de operaciones		15.25
7	Nombre, potencia y número de lote expuestos		15.26
8	Control del producto rotulado o envasado en la línea de operaciones		15.31
9	Calibración y certificación del equipo usado		
10	Documentación de las limitaciones de tiempo y temperatura		
11	Registro de los incidentes y desviaciones y medidas adoptadas por Garantía de la Calidad		
12	Asignación de números de lote y fechas de caducidad		
13	Muestras de etiquetas y materiales con los registros		
14	Zona de almacén de cuarentena separada y segura		13.23

C ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Identificación de todos los clientes	8.4	
2	Registros del almacenamiento: tiempos, temperaturas, etc.		
3	Registro de la fecha, la cantidad, la forma de envasado y la distribución al cliente		
4	PNU para el almacenamiento de los productos listos para la circulación		14.44
5	PNU para las condiciones de los productos en almacenes		
6	PNU para el transporte, las condiciones finales de tránsito y el almacenamiento		
7	Validación y vigilancia de los métodos de transporte		
8	Retirada	8.4	14.45
9	Conservación de los registros durante 2 años después de la fecha de caducidad	8.3	

**9.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A
LA ROTULACIÓN, EL ENVASADO Y LA DISTRIBUCIÓN**

Página ____ de ____

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

Miembro del personal acompañante: _____

9.0 A: Material para el envase

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Tienen los materiales de envasado primarios e impresos especificaciones en las que se describan los requisitos cualitativos y cuantitativos?				
2	¿Se dispone de procedimientos normalizados de utilización para la recepción, el muestreo y el ensayo de material de envasado?				
3	¿Se almacenan los materiales recibidos en zonas controladas hasta que termina la cuarentena?				
4	¿Se conservan los materiales después de la cuarentena en zonas controladas y se mantiene el inventario?				
5	¿Se asignan números de control o de referencia a cada lote para localizarlos y controlarlos fácilmente?				
6	¿Están todos los textos aprobados por el Servicio Nacional de Control antes del uso y existe un archivo principal de rótulos aprobados en poder de la persona responsable?				

**9.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A
LA ROTULACIÓN, EL ENVASADO Y LA DISTRIBUCIÓN**

Página ____ de ____

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

9.0 B: Operaciones de rotulación y envasado

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existen PNU para las operaciones de rotulación y envasado para la entrega de equipo y material a la planta, y están al alcance de los operarios?				
2	¿Están las operaciones de rotulación y envasado físicamente separadas con el fin de evitar la mezcla de productos o de materiales de envasado?				
3	¿Se hacen las comprobaciones necesarias para verificar el número de etiquetas emitidas, utilizadas y, en su caso, devueltas al almacén de existencias? ¿Se anotan los datos en los registros del envasado del lote?				
4	¿Existen especificaciones sobre límites admisibles en la conciliación y las medidas que deben adoptarse en caso de que se excedan?				
5	¿Se lleva cuenta de todo el producto rotulado, inclusive el destruido durante la operación y al final de ésta?				
6	¿Se hace una inspección de la línea antes y después de cada operación de rotulación y envasado? ¿Está documentada y firmada por la persona responsable?				
7	¿Está claramente expuesto el nombre, la potencia y el número de lote en cada operación?				
8	¿Existe un control adecuado en la línea del producto rotulado o envasado, inclusive la calidad del texto impreso?				
9	¿Se calibran y se certifica el funcionamiento correcto de los elementos de equipo utilizados durante las operaciones de rotulación antes y después de cada operación?				
10	¿Existen límites documentados de tiempo y temperatura para las operaciones de rotulación y envasado?				
11	¿Se toma nota de los incidentes y las desviaciones y se adoptan las medidas apropiadas de garantía de la calidad?				
12	¿Existe un mecanismo de control de la calidad para asignar números de lote y fechas de caducidad antes de las operaciones de rotulación?				
13	¿Se conservan muestras de las etiquetas impresas y el material de envasado utilizado para el lote junto con los registros?				
14	¿Existe una zona separada y segura de almacenamiento en cuarentena para los productos acabados antes de la licencia de puesta en circulación por control de la calidad?				

**9.0 LISTA DE COMPROBACIÓN RELATIVA A
LA ROTULACIÓN, EL ENVASADO Y LA DISTRIBUCIÓN**

Página ____ de ____

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

9.0 C: Almacenamiento y distribución

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Permiten los registros una identificación rápida de todos los clientes que han recibido cantidades de un lote/partida determinado?				
2	¿Se anotan el tiempo, la temperatura y otras condiciones de almacenamiento antes de la distribución?				
3	¿Muestran los registros la fecha, la cantidad, el tipo de envasado y la forma de envío de cada lote/partida al cliente?				
4	¿Existen procedimientos normalizados de utilización para el almacenamiento del producto acabado aprobado para su distribución en la zona de envíos?				
5	¿Se dispone de procedimientos normalizados para el almacenamiento?				
6	¿Se dispone de procedimientos normalizados que describan la forma de transporte, las condiciones de tránsito final e instrucciones de almacenamiento a lo largo de toda la cadena de distribución, especialmente la cadena de frío?				
7	¿Están validados y se supervisan habitualmente los métodos de transporte, especialmente la cadena de frío?				
8	¿Son los registros detallados y están fácilmente disponibles de manera que se pueda retirar rápidamente un lote determinado? ¿Se delega el proceso de retirada en la persona responsable?				
9	¿Se conservan los registros durante dos años después de la fecha de caducidad?				

10.0 PRÁCTICAS DE CONTENCIÓN (SIT 822: 4.12-4.14; 823: 17.16-17.23)

Las actividades de fabricación de productos biológicos pueden entrañar el uso de agentes patógenos o microorganismos que constituyen un riesgo para los empleados, el medio ambiente u otros productos que se estén fabricando. Muchos países, además de la OMS (5) han elaborado normas de contención en relación con las categorías de riesgo. Esos requisitos deben tenerse en consideración durante el diseño de las instalaciones y el equipo utilizado, así como en los procedimientos normalizados de utilización que se apliquen. Además de los requisitos generales en relación con los locales (sección 2.0), el equipo (sección 3.0) y el control de la producción y del proceso (sección 4.0), deben tenerse en cuenta los aspectos que se exponen a continuación.

A DISEÑO DE LAS INSTALACIONES

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Capacidad del sistema de tratamiento del aire	4.13; 4.14	
2	Filtros HEPA para el sistema de extracción de aire	4.13; 4.14	
3	Comprobación de los filtros HEPA in situ	4.13; 4.14	
4	Presión del aire en relación con las zonas circundantes	4.12	
5	Diseño de la sala que permita la limpieza y la descontaminación		17.17; 17.18
6	Situación de las pilas de lavado		17.21
7	Sellado de los conductos, tuberías y cañerías		
8	Dispositivos para evitar el reflujo (líquidos y gases)		
9	Mantenimiento de los sifones de protección de desagües		17.21

B EQUIPO

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Diseño del equipo de contención		
2	Construcción e instalación		
3	Cabinas de bioseguridad		
4	Reducción al mínimo de la generación de aerosoles		
5	Diseño del equipo utilizado durante el proceso		
6	Procedimientos de descontaminación		

C PRÁCTICAS Y PROCEDIMIENTOS OPERACIONALES

	Elemento de las PAF	SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	PNU de descontaminación, validación y vigilancia		
2	Comprobación del equipo		
3	PNU para procedimientos de emergencia		
4	Difusión del nombre de la persona responsable en caso de emergencia		
5	Capacitación del personal		
6	PNU para las normas de vestimenta, el acceso controlado y la lista de personal autorizado		
7	Disponibilidad de duchas		
8	Programa de vigilancia sanitaria y médica		
9	PNU para el transporte de microorganismos		

**10.0 LISTA DE COMPROBACION RELATIVA
A LAS PRÁCTICAS DE CONTENCIÓN**

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

Miembro del personal acompañante: _____

10.0 A: Diseño de las instalaciones

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Es el sistema de tratamiento del aire capaz de mantener el nivel de contención previsto? (es decir, ¿son los sistemas de suministro y extracción de aire suficientes para el nivel de contención exigido?)				
2	Cuando proceda, ¿se han instalado filtros HEPA en el sistema de extracción de aire?				
3	¿Pueden comprobarse los filtros HEPA in situ?				
4	¿Es apropiada la presión del aire en la zona de fabricación respecto de la presión de las zonas circundantes?				
5	¿Están las salas diseñadas de modo que permitan una limpieza y descontaminación satisfactoria?				
6	Si el procedimiento exige el uso de una pila de lavado, ¿está cerca de la salida de la sala?				
7	¿Están todos los conductos, tuberías y cañerías debidamente sellados en la zona con el fin de mantener la contención?				
8	¿Están todos los servicios de líquidos y gases protegidos mediante dispositivos contra el reflujo a fin de impedir la contaminación?				
9	¿Se mantienen debidamente todos los sifones que protegen los desagües?				

10.0 B: Equipo

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Está diseñado el equipo de contención primaria de modo que limite o impida el contacto entre operarios y microorganismos?				
2	¿Está el equipo diseñado, construido e instalado para facilitar la descontaminación y la limpieza?				
3	¿Se utilizan las clases apropiadas de estuches de bioseguridad para los microorganismos pertinentes, y se certifican anualmente?				
4	¿Está diseñado el equipo del proceso de modo que reduzca al mínimo la generación de aerosoles (inclusive los dispositivos de muestreo)?				

**10.0 LISTA DE COMPROBACION RELATIVA
A LAS PRÁCTICAS DE CONTENCIÓN**

Página ____ de ____

INSPECCIÓN DE _____; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____; Sala(s): _____; Departamento _____

10.0 B: Equipo, continuación

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
5	¿Está diseñado el equipo para el proceso para contener los organismos dentro de un sistema cerrado (por ejemplo, fermentadores u otros recipientes de cultivo)? ¿Están diseñados los cierres y dispositivos mecánicos asociados al equipo para prevenir las fugas, y pasan los gases extraídos por filtros HEPA o incineradores?				
6	¿Puede ser descontaminado el equipo del proceso mediante un procedimiento de inactivación validado?				

10.0 C: Prácticas y procedimientos operacionales

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	¿Existen procedimientos normalizados de utilización para la descontaminación del equipo y las instalaciones utilizados durante el proceso? ¿Están esos procedimientos validados y se supervisa el rendimiento?				
2	¿Se comprueba periódicamente el equipo para verificar la integridad de la capacidad de contención?				
3	¿Existen y están a la vista procedimientos normalizados de utilización en los que se esbozen los procedimientos de emergencia que deben aplicarse en caso de fugas o emisión accidental de contaminantes?				
4	¿Está expuesta una lista de personas responsables a las que debe recurrirse en caso de emergencia?				
5	¿Está específicamente adiestrado el personal en los procedimientos de manipulación de los agentes patógenos utilizados y el uso de equipo de contención?				
6	¿Existen PNU relativos a la vestimenta específica para los niveles de contención aplicables y está controlado y asegurado el acceso? ¿Está expuesta una lista de personal autorizado para entrar en las salas?				
7	¿Se dispone de duchas, cuando proceda?				
8	¿Existe un programa de vigilancia sanitaria y médica?				
9	¿Se utilizan y exhiben carteles de riesgo biológico, cuando proceda?				
10	¿Existen PNU para el transporte de microorganismos en sistemas o recipientes cerrados para la entrada o la salida de la zona?				

11.0 SANEAMIENTO Y LIMPIEZA (SIT 823: 17.34-17.37)

En todos los aspectos de la fabricación debe observarse un alto nivel de saneamiento e higiene. El saneamiento y la higiene se refieren al personal, los locales, el equipo y los aparatos, los materiales y recipientes de producción, los productos de limpieza y desinfección, y todo lo que pueda constituir una fuente de contaminación para el producto. Deben eliminarse las fuentes potenciales de contaminación mediante un programa amplio e integrado de saneamiento e higiene.

A GENERAL

	Elemento de las PAF	Referencia	
		SIT 822 anexo 1	SIT 823 anexo 1
1	Programa de control de plagas		11.6; 13.40
2	Control y eliminación de aguas residuales, desechos y basura		13.38; 13.39
3	Localización de recipientes para los desechos debidamente construidos		13.38; 13.39
4	Almacenamiento de artículos en bolsas/cajas		13.38; 13.39
5	Procedimientos, observancia y validación		14.49
6	Almacenamiento de equipo y sustancias químicas		17.35

**11.0 LISTA DE COMPROBACION RELATIVA
AL SANEAMIENTO Y LA LIMPIEZA**

Página ___ de ___

INSPECCIÓN DE _____ ; Fecha _____

Zona inspeccionada: Edificio: _____ ; Sala(s): _____ ; Departamento _____

Miembro del personal acompañante: _____

11.0 A: General

Nº	Aspecto de la inspección	Sí	No	NA	Observaciones (indíquese N.O. si no se ha observado)
1	Programa de control de plagas:				
a	¿Existe un programa de control de plagas? ¿Está por escrito y se aplica?				
b	¿Se utilizan plaguicidas?				
c	¿Se controla su utilización para evitar la contaminación de los productos?				
d	¿Se toma nota de la utilización de plaguicidas?				
c	¿Se controla el almacenamiento de plaguicidas?				
f	¿El departamento de garantía de la calidad ha aprobado los plaguicidas y el programa?				
2	¿Se eliminan a su debido tiempo las aguas residuales, los desechos y la basura de modo inocuo e higiénico?				
3	¿Existen recipientes debidamente contruidos para los desechos en las zonas apropiadas?				
4	¿Están los artículos en bolsas/cajas fuera del suelo y espaciados de modo que permita la limpieza y la identificación apropiada?				
5	¿Incluyen los procedimientos escritos de limpieza y saneamiento lo siguiente:				
a	asignación de responsabilidades en relación con el saneamiento?				
b	pormenores de los planes de limpieza, los métodos, el equipo y el material?				
c	la evaluación habitual de la eficacia de los desinfectantes y agentes de limpieza, y el registro cronológico de los agentes utilizados?				
d	la información que debe anotarse?				
e	validación de la eficacia de la limpieza/saneamiento, y validación de la eliminación de residuos de agentes de limpieza/desinfección?				
f	se siguen los procedimientos y se mantienen los registros?				
6	¿Se mantienen y almacenan debidamente el equipo y las sustancias químicas utilizadas para la limpieza?				

APÉNDICE A

Lista de abreviaturas utilizadas en la presente Guía

RPL	Registro de procesamiento del lote
PAF	Prácticas adecuadas de fabricación
HEPA	Filtro de partículas en el aire de alto rendimiento (high efficiency particulate air)
CVAA	Calefacción, ventilación, aire acondicionado
FM	Fórmula Maestra
GC	Garantía de la calidad
CC	Control de la calidad
PNU	Procedimiento normalizado de utilización
SIT	Serie de Informes Técnicos
OMS	Organización Mundial de la Salud

Niveles A, B, C y D para las zonas de trabajo con productos estériles, y Nivel de vestimenta exigido:

Los niveles describen el número de partículas viables y no viables permitido por volumen de aire para la fabricación de productos en condiciones estériles, y la vestimenta que debe llevarse en cada zona de trabajo según el Nivel del aire.

(Niveles del aire: OMS SIT 823, anexo 1, párrafos 17.2-17.5.3)

(Niveles de vestimenta: OMS SIT 823, anexo 1, párrafos 17.13-17.14)

APÉNDICE B

Lista de referencias

- 1) Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. OMS SIT 823, anexo 1, 1992.
- 2) Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos. OMS SIT 822, anexo 1, 1992.
- 3) Pautas provisionarias para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos. OMS SIT 823, anexo 2, 1992.
- 4) Pautas para los servicios nacionales de control sobre garantía de la calidad de los productos biológicos. OMS SIT 822, anexo 2, 1992.
- 5) Criterios de Salud Ambiental 141: Quality Management for Chemical Safety Testing (Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas, OMS, Ginebra, 1992).
- 6) Manual de bioseguridad en el laboratorio, segunda edición, OMS, Ginebra, 1994.
- 7) Index of Texts of Good Manufacturing Practices. Pharm/86.39.
- 8) Guide for Inspection of Manufacturers of Biological Products. OMS, Grupo Especial sobre la Iniciativa en pro de la Vacuna Infantil, 1994, documento BLG/V9/445/6 (distribución limitada).
- 9) Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Primera parte: Procedimientos de operación normalizados y fórmulas maestras. Documento WHO/VSQ/97.01.
- 10) Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Segunda parte : Validación. Documento WHO/VSQ/97.02.
- 11) Pautas para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos y biológicos preparados aplicando técnicas de ADN recombinante. OMS SIT 823, anexo 4, 1992.
- 12) Pautas para asegurar la calidad de los anticuerpos monoclonales de uso médico. OMS SIT 822, anexo 3, 1992.