

COMISIÓN DE OPERACIÓN SANITARIA

ACTA DE VERIFICACIÓN SANITARIA PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS

ANEXO BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS

Describir las etapas de fabricación de lo(s) medicamento(s), principio(s) activo(s) biológico(s) (vacunas, toxoides, toxinas, hormonas macromoleculares, enzimas, sueros y antitoxinas de origen animal) y biotecnológico(s) (proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vacunas recombinantes) a verificar, así como método usado (p/ej., técnicas de ADN recombinante, extracción a partir de tejidos biológicos, propagación de agentes vivos en embriones o animales, cultivos microbianos/celulares u otro):

I. PERSONAL

PUNTO A VERIFICAR	Valor
1. ¿Todo el personal relacionado a la fabricación ha recibido entrenamiento específico en procesos en que interviene, técnicas de higiene y microbiología?	
2. ¿El personal está bajo la autoridad de una persona calificada en las técnicas utilizadas en la fabricación de los productos y posee el conocimiento científico en su fabricación y manejo?	
3. Considerando la naturaleza del producto y procesos, ¿Cuentan con personal especialista en inmunología, bacteriología, virología, biología molecular, genética u otras áreas de conocimiento requeridas?	
4. ¿El personal involucrado en la fabricación de vacunas se encuentra inmunizado y es monitoreado de acuerdo a la naturaleza del agente biológico utilizado?	
5. ¿El personal involucrado en el manejo de animales se encuentra inmunizado y es monitoreado de acuerdo al riesgo y naturaleza del producto?	
6. El personal involucrado en la fabricación de vacuna BCG ¿está sujeto a control médico periódico que incluya pruebas de tuberculosis activa y placas de rayos X del pecho?	
7. Durante la jornada de trabajo, ¿el personal no pasa de las áreas donde se manejan microorganismos o animales a otras áreas a menos que existan medidas de descontaminación efectivas?	
8. Las restricciones de paso del personal a las áreas y las medidas de control para evitar contaminación del producto ¿están basadas en una valoración de riesgo?	
9. ¿Cuentan y ejecutan programa de capacitación en prácticas de bioseguridad y contención biológica?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

II. INSTALACIONES Y EQUIPOS

PUNTO A VERIFICAR	Valor
10. Las áreas dedicadas a producción de vacunas o biotecnológicos conteniendo agentes vivos o atenuados ¿están diseñadas con el nivel de biocontención adecuado?	
11. La producción con microorganismos vivos o atenuados ¿se realiza en áreas dedicadas?	
12. ¿Cuándo se manipulan microorganismos capaces de sobrevivir en el medio ambiente y/o patógenos Nivel de Bioseguridad 3 y 4, se utilizan áreas de producción dedicadas hasta haber completado y verificado el proceso de inactivación?	
13. ¿Se usan plantas de producción estrictamente dedicadas para <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Clostridium tetani</i> y <i>Clostridium botulinum</i> ?	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

14. Las áreas de producción de vacuna BCG ¿son dedicadas e independientes?	
15. ¿Las operaciones se llevan a cabo de tal manera que evitan contaminación cruzada, contaminación del producto y medio ambiente?	
16. Para formulación y llenado de vacunas de DNA, toxoides y extractos bacterianos inactivados en áreas y equipos multiproducto ¿Se cuenta con valoración de riesgo y métodos de limpieza y descontaminación validados?	
17. ¿El diseño de áreas, servicios y equipos para la fabricación en campaña, permite la descontaminación eficaz?	
18. ¿Las áreas en donde se manejan materiales biológicos, de tejidos y cultivos celulares se encuentran separadas de otras con actividades de menor riesgo?	
19. ¿Cuentan con procedimientos implementados que establezcan las acciones a seguir en caso de exposición accidental o derrame del material biológico?	
20. El sistema HVAC ¿está diseñado, construido y mantenido para minimizar riesgos de contaminación cruzada?	
21. Los sistemas HVAC con recirculación de aire consideran al menos lo siguiente:	
22. ¿Están diseñados en base a una valoración de riesgos?	
23. ¿Consideran el uso de gabinetes de bioseguridad?	
24. ¿Sólo se manejan microorganismos con nivel de bioseguridad 1 y 2?	
25. En áreas donde se manejan microorganismos con nivel de bioseguridad mayor a 2 se considera al menos lo siguiente:	
26. No debe haber recirculación de aire	
27. ¿El aire se trata a través de filtros HEPA antes de su expulsión al exterior?	
28. ¿El desempeño de estos filtros de expulsión se verifica periódicamente?	
29. ¿Se encuentra validado el proceso de inactivación de áreas?	
30. ¿Se encuentra validado el proceso de inactivación de equipos?	
31. ¿Se encuentra validado el proceso de inactivación de materiales?	
32. ¿Se encuentra validado el proceso de inactivación de utensilios?	
33. ¿Se toman medidas que eviten la contaminación del sistema de drenaje con efluentes que contengan agentes infecciosos?	
34. ¿El diseño de los sistemas de canalización, las válvulas y filtros de venteo facilitan su limpieza?	
35. ¿El diseño de los sistemas de canalización, las válvulas y filtros de venteo facilitan su descontaminación?	
36. ¿El diseño de los sistemas de canalización, las válvulas y filtros de venteo facilitan su esterilización?	
37. ¿Se cuenta con medidas que eviten contaminación del producto y medio ambiente durante la adición al proceso de suplementos, medios, entre otros?	
38. ¿Éstas medidas están basadas en una valoración del riesgo?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

III. BIOTERIO

PUNTO A VERIFICAR	Valor
39. ¿El bioterio se encuentra separado físicamente y es independiente de las demás áreas?	
40. ¿Las áreas de alojamiento de animales están diseñadas en relación al número y a las especies de los mismos?	
41. El bioterio cuenta con área de recepción	
42. El bioterio cuenta con área de cuarentena	
43. El bioterio cuenta con área de prueba	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

44.	El bioterio cuenta con área de animales de cría	
45.	El bioterio cuenta con área de animales enfermos	
46.	El bioterio cuenta con área de inoculación y toma de muestra	
47.	El bioterio cuenta con área de ensayo, incluyendo infecciosos y no infecciosos	
48.	El bioterio cuenta con otras áreas como: cirugía, histología, autopsia	
49.	El bioterio cuenta con área de almacenamiento de alimentos	
50.	El bioterio cuenta con área de almacenamiento de lechos con protección de la infección/contaminación	
51.	El bioterio cuenta con área de equipos e instrumentos	
52.	¿Cuentan con medidas de descontaminación efectivas y estas incluyen el cambio completo de indumentaria?	
53.	¿El bioterio cuenta con área específica para el vestido y cambio de ropa del personal, así como lockers, duchas, sanitarios y lavabos?	
54.	¿Cuentan PNO's para el control y seguridad del personal que labora en el área?	
55.	¿Los proveedores garantizan la calidad y la uniformidad del suministro de los animales?	
56.	¿Cuentan con PNO's para el mantenimiento y la aprobación de la colonia y los animales de prueba, cuando la producción procede de la colonia de cría del propio fabricante?	
57.	¿Cuentan con PNO's que establezcan los criterios para la adquisición de animales?	
58.	¿Los animales que son adquiridos de proveedores externos se colocan en cuarentena previa a su uso?	
59.	¿Se tienen definidos criterios de aceptación para las diferentes especies de animales, se monitorean y registran?	
60.	¿Evalúan el estado de salud de los animales, antes de utilizarlos y esto se documenta?	
61.	¿Cuentan con registros del historial de animales desde su recepción hasta su desecho?	
62.	¿El desecho de los animales se realiza conforme a procedimiento establecido?	
63.	¿Cuentan con PNO's para el alojamiento, alimentación, manipulación, cuidado de los animales?	
64.	¿Cuentan con PNO's para la identificación, aislamiento, tratamiento y medidas preventivas de los animales enfermos?	
65.	¿Cuentan con PNO's que determinen las especificaciones y características de los animales utilizados en la producción, o en los ensayos de control de calidad?	
66.	¿Cuentan con PNO's que determinen la identificación de los animales asignados a cada ensayo o cada uso?	
67.	Cuentan con PNO's para la recolecta y la eliminación de desechos animales	
68.	Cuentan con PNO's para la recolecta de animales muertos a fin de reducir al mínimo los riesgos de enfermedad y la contaminación ambiental	
69.	Cuentan con PNO's para la limpieza, desinfección, esterilización de jaulas y comederos	
70.	Cuentan con PNO's para el mantenimiento de suministros y equipo	
71.	¿Cuentan con un sistema para el control de plagas? revisar los último tres manifiestos	
72.	¿Cuentan con sistema de control ambiental de acuerdo a los requerimientos de los animales en resguardo?	
73.	¿Cuentan con registros de temperatura y humedad y cumplen con especificaciones?	
74.	¿Cuentan con sistema de alarma?	
75.	¿El sistema de iluminación es controlado por un temporizador?	
76.	¿Tienen un sistema apropiado de control de ruido?	
77.	¿Se garantiza la trazabilidad de animales transgénicos utilizados para fabricación desde el origen hasta el lote de producción en que fueron usados?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

IV. PRODUCCIÓN

PUNTO A VERIFICAR	Valor
CONTROL DE INSUMOS	
Generalidades.	
78. ¿Cuentan con procedimientos implementados para realizar la recepción, identificación, almacenamiento, control y manejo de todos los insumos que se utilizan en la fabricación de los medicamentos?	
79. Siempre que sea posible, ¿se compran los insumos directamente del fabricante?	
80. ¿Se califican y aprueban los proveedores antes de adquirir cualquier insumo?	
81. ¿Cuentan con los certificados de análisis emitidos por el fabricante de los insumos?	
82. ¿Los insumos en cualquiera de las etapas de fabricación son manejados y almacenados de tal manera que prevengan su contaminación y alteración?	
83. ¿Los insumos y productos en cualquiera de las etapas de fabricación, se colocan en tarimas?	
84. Las tarimas y contenedores utilizados dentro de las áreas de producción, ¿son de material que no desprende partículas, facilitan la limpieza, inspección y manejo de los insumos?	
85. Al recibir cada lote o partida de insumos y productos en sus diferentes etapas ¿Se asigna un número de lote interno de acuerdo al sistema de lotificación?	
86. Cuando en un embarque se reciben diferentes lotes ¿cada lote es considerado por separado para muestreo, análisis y liberación?	
87. Cuando se trate de una partida de un lote ya recibido ¿tienen establecidos los criterios para evaluar o analizar los insumos?	
88. ¿El número de lote es utilizado para registrar el uso de cada insumo?	
89. ¿Cada lote se encuentra identificado con su estatus de cuarentena, aprobado y/o rechazado?	
90. ¿El manejo de insumos y productos se realiza con un sistema que asegure el uso de Primeras Caducidades Primeras Salidas o Primeras Entradas Primeras Salidas?	
91. ¿La identificación de los insumos se maneja a través de etiquetas o códigos?	
92. ¿Los insumos con vigencia de aprobación vencida, se encuentran en el área de cuarentena, para su reanálisis o disposición final?	
93. ¿Los insumos rechazados, son identificados y segregados?	
Recepción	
94. ¿En la recepción de insumos se revisa que cada contenedor, esté íntegro e identificado, con al menos nombre, cantidad y número de lote?	
95. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica el nombre y denominación internacional, cuando aplique?	
96. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica el número de lote interno?	
97. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica la cantidad y número de contenedores?	
98. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica el estatus?	
99. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica la fecha de caducidad o de reanálisis?	
Muestreo	
100. ¿Los insumos, son almacenados en cuarentena, hasta que hayan sido muestreados,	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

analizados o evaluados y liberados por la Unidad de Calidad para su uso?	
101. ¿Se toman muestras individuales de cada contenedor de ingredientes activos o aditivos y se realiza un ensayo de identidad de cada muestra?	
102. ¿De no cumplirse el punto anterior, se cuenta con un procedimiento validado que garantice que ningún envase se identifique incorrectamente?	
103. ¿El procedimiento validado considera al menos lo siguiente?	
104. Cumplimiento con las BPF del fabricante y proveedor del insumo	
105. El sistema de Gestión de Calidad del fabricante de principios activos y aditivos	
106. Condiciones de fabricación en las que se produce el ingrediente activo o aditivo	
107. Naturaleza de los ingredientes activos o aditivos y los medicamentos en los que será utilizado	
108. En caso de eximir las pruebas de identidad por cada contenedor de ingrediente activo o aditivo, ¿se cumple lo siguiente?	
109. Proviene directamente del fabricante y tienen un solo sitio de origen	
110. El contenedor original se mantiene desde el origen hasta el receptor final sin ser abierto	
111. El fabricante del principio activo o aditivo es periódicamente auditado por el fabricante del medicamento	
112. El fabricante del principio activo o aditivo cuenta con un historial confiable, basado en un análisis estadístico y de cumplimiento a BPF	
113. ¿Se realiza prueba de identidad a todos los contenedores de principios activos y aditivos cuando son suministrados por un intermediario (broker) y el fabricante no ha sido auditado?	
114. ¿Se realiza prueba de identidad a todos los contenedores de principios activos y aditivos utilizados en medicamentos parenterales?	
115. ¿Toman muestras representativas de cada lote y/o partida?	
116. ¿Las muestras tomadas para prueba de identidad se analizan individualmente?	
117. ¿El número de contenedores a muestrear y la cantidad de material tomado de cada contenedor, está basado en criterios estadísticos de variabilidad del insumo, niveles de confianza y en el historial de calidad del proveedor, la cantidad necesaria para análisis y para la muestra de retención requerida?	
118. Previo al muestreo, ¿Los contenedores son limpiados y/o sanitizados, para prevenir la introducción de contaminantes?	
119. ¿En el muestreo de insumos estériles, utilizan instrumental estéril y técnicas asépticas de muestreo?	
120. ¿Se tiene establecido en qué casos las muestras individuales se pueden mezclar para formar una mezcla compuesta?	
121. Para el punto anterior, ¿se toma en cuenta la naturaleza del material, el conocimiento del proveedor y la homogeneidad de la muestra compuesta?	
122. ¿Las muestras tomadas están identificadas?	
123. ¿Los contenedores muestreados, son identificados?	
124. El área de muestreo de insumos, ¿Cuenta con acabado sanitario, inyección y extracción de aire y colector de polvos?	
Surtido	
125. ¿Tienen inventarios que permitan la conciliación por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas?	
126. ¿Los insumos son pesados o medidos conforme a procedimientos escritos?	
127. ¿Esta actividad es verificada por una segunda persona?	
128. ¿Verifican que los insumos surtidos están aprobados por la Unidad de Calidad y tienen la fecha de caducidad o reanálisis vigente?	
129. ¿Las cantidades surtidas corresponden a la orden de producción o acondicionamiento?	
130. Si un insumo es removido del contenedor original a otro, ¿El nuevo contenedor está	

identificado de igual manera?	
131. ¿Los materiales impresos son almacenados y transportados por separado en contenedores cerrados para evitar mezclas?	
132. ¿El surtido de materias primas se realiza en un área específica con acabado sanitario, inyección y extracción de aire y colector de polvos?	
133. ¿Los insumos surtidos para la fabricación son separados por lote de producto en el que serán utilizados y se mantienen en un área específica?	
Control de las Operaciones de Fabricación.	
134. ¿Antes de iniciar la fabricación, se verifica la limpieza de áreas y equipos, ausencia de materia prima, producto, residuo de producto o documentos de la operación anterior y que no sean requeridos para la operación?	
135. ¿Los envases primarios se utilizan limpios?	
136. ¿Las operaciones de lavado y esterilización están establecidas o referenciadas en las instrucciones de producción y son controladas?	
137. ¿Cuándo trabajan con materiales y productos secos, cuentan con dispositivos que previenen la generación y diseminación de polvo?	
138. ¿Están identificados todos los materiales, contenedores, equipos y áreas utilizadas, con los datos del producto, el número de lote y la etapa de fabricación?	
139. ¿Cada lote de producto es controlado desde el surtido con la orden de producción o acondicionamiento?	
140. Cuando requieren efectuar ajustes de la cantidad a surtir en función de la potencia de los fármacos ¿Los cálculos y aprobación son realizados por personal autorizado y se documentan en la orden de producción?	
141. ¿La adición y el orden de los insumos durante la fabricación se realiza y verifica de acuerdo a las instrucciones de fabricación?	
142. ¿La ejecución de los controles en proceso no afecta al proceso ni a la calidad del producto?	
143. En la orden de producción ¿Se registran y se comparan límites del (los) rendimiento(s) intermedio(s)?	
144. ¿Se registran y se comparan límites del rendimiento final?	
145. En caso de encontrar desviaciones en los rendimientos indicados en la orden de producción y acondicionamiento, ¿Llevar a cabo una investigación y se documenta antes de la liberación del lote?	
146. ¿Tienen establecidos por escrito los tiempos definidos para cada etapa crítica del proceso de producción?	
147. ¿Tienen establecido por escrito las condiciones y tiempo de almacenamiento, en caso de que el producto no se envase inmediatamente?	
148. ¿Cumplen con los tiempos y condiciones establecidas?	
149. ¿Los tiempos se asignaron considerando los resultados de los estudios de validación?	
150. Las medidas de precaución para evitar que se afecten las características de calidad de los insumos, producto y condiciones del área, en caso de que se requiera un mantenimiento durante la fabricación ¿se realizan de acuerdo a PNO?	
151. ¿Realizan la prueba de promoción de crecimiento a los medios de cultivo utilizados en la fabricación?	
152. ¿Realizan controles microbiológicos en los insumos de origen animal para garantizar la seguridad en su uso?	
153. ¿Realizan controles de agentes adventicios en los insumos de origen animal para garantizar la seguridad en su uso?	
154. ¿Mantienen la viabilidad de los organismos vivos utilizados?	
155. ¿Mantienen la pureza de los organismos vivos utilizados?	
156. ¿Mantienen la estabilidad genética de los organismos vivos utilizados?	
157. ¿Presentan certificado en el que indiquen que los insumos de origen animal están libres de	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

riesgo TSE, BSE, fiebre aftosa, leucosis bovina y otros que presenten riesgo a la salud?	
158. ¿La liberación del producto terminado está condicionada a la obtención de resultados satisfactorios de todas las pruebas realizadas en las materias primas?	
BANCO CELULAR Y LOTE SEMILLA	Valor
159. ¿Las especificaciones de los insumos empleados para la preparación de los bancos celulares maestro y de trabajo, incluyen su fuente, origen y los controles necesarios para asegurar que son adecuados para su uso?	
160. ¿La producción de medicamentos de origen biológico obtenidos por cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones o animales se realiza a partir de bancos celulares y/o lotes semilla maestros y de trabajo?	
161. ¿El número de pases entre el banco celular y/o lote semilla y el producto terminado corresponde a la condición autorizada?	
162. ¿Documentan el origen de los bancos celulares y/o lotes semilla y se cuenta con la caracterización del genotipo y fenotipo?	
163. ¿La construcción del sistema vector-hospedero para la proteína de interés se encuentra documentada?	
164. ¿El número de pases celulares que garantizan la estabilidad bajo las condiciones evaluadas se encuentra documentado?	
165. ¿El origen y pase celular del lote semilla maestro y de trabajo se encuentra documentado?	
166. ¿Cuentan con la documentación que demuestre la estabilidad genética de los bancos celulares y/o lotes semilla (maestros y de trabajo), como retención del segmento genético de interés y otros marcadores?	
167. ¿Cuentan con la documentación que demuestre la pureza de los bancos celulares y/o lotes semilla mediante controles que evidencien que están libres de agentes adventicios y de contaminantes ajenos al cultivo?	
168. ¿Cuentan con registros de uso de los viales de los bancos celulares y/o lotes semilla y de las condiciones de almacenamiento?	
169. ¿Los bancos celulares y/o lotes semilla se mantienen separados de otros materiales y bajo condiciones de almacenamiento que permitan mantener su viabilidad y evitar su contaminación?	
170. ¿Los contenedores de almacenamiento de los bancos celulares y/o lotes semilla están cerrados herméticamente, identificados y mantenidos a la temperatura establecida?	
171. ¿Cuentan con registros continuos de temperatura de almacenamiento de bancos celulares y/o lotes semilla?	
172. ¿Se registran las desviaciones a los límites establecidos de temperatura y se toman medidas correctivas?	
173. ¿Cuentan con un plan de contingencia en caso de falla de los sistemas de criopreservación?	
174. ¿Está limitado el acceso a los bancos celulares y/o lotes semilla?	
175. ¿Cuentan con procedimiento para el control de uso, manejo y mantenimiento de los bancos celulares y/o lotes semilla?	
176. ¿La caracterización de los bancos celulares incluye la identificación en cuanto a especie, retención de plásmido y expresión de la proteína de interés, cuando aplique?	
177. ¿La caracterización incluye las características de crecimiento y morfología (técnicas microscópicas)?	
178. ¿La caracterización incluye el cariotipo para líneas de células?	
179. ¿La caracterización incluye el número de pases?	
180. ¿El manejo de los bancos celulares y lotes semillas se realiza en ambientes que garantizan su estabilidad y pureza??	
181. ¿Realizan de forma periódica el control de los bancos celulares para garantizar que sean adecuados para su uso?	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

CONTROL DE LA PRODUCCIÓN	
182. ¿La adición de insumos o medios de cultivo en los procesos de fermentación o propagación se realizan bajo condiciones controladas?	
183. Los condensados o gases con microorganismos vivos que se pueden formar durante el proceso de fabricación, ¿se contienen y son tratados para prevenir su transferencia al medio ambiente?	
184. ¿Los puertos para la adición de sustratos, soluciones reguladoras, antiespumantes, soluciones para ajuste de acidez o alcalinidad, contienen filtros para la esterilización de éstos?	
185. Las instalaciones, equipos y servicios ¿permiten separar y distinguir sin riesgo de confusión los productos que ya fueron sometidos a un proceso de remoción o inactivación viral, de los que no han recibido este tratamiento?	
186. ¿Los procesos de inactivación y remoción viral están validados?	
187. Las aguas residuales que puedan contener microorganismos patógenos ¿son descontaminadas previamente a su tratamiento y disposición final?	
188. ¿Los productos y materiales biológicos antes de su desecho se inactivan?	
189. ¿Los productos y materiales biológicos antes de su desecho se colocan en contenedores cerrados y seguros hasta su disposición final?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

V. BIOPROCESO

PUNTO A VERIFICAR	Valor
190. ¿El biofármaco se fabrica en instalaciones dedicadas?	
191. ¿El biofármaco se fabrica en equipos dedicados?	
192. ¿El biofármaco se fabrica con utensilios dedicados?	
193. ¿La fabricación de distintos biofármacos en las mismas instalaciones y equipos se realiza mediante campañas?	
194. ¿Cuenta con el análisis de riesgo correspondiente?	
195. ¿La clasificación de las áreas de fabricación de los biofármacos está definida de acuerdo al proceso y cuenta con el análisis de riesgo correspondiente?	
196. ¿Se cuenta con valoración de riesgos para procesos de formulación, llenado y acondicionado en instalaciones no dedicadas?	
197. Las etapas de propagación, fermentación o cultivo celular, cosecha, purificación e inactivación, entre otras, ¿cuentan con controles y se documentan en el expediente de fabricación?	
198. ¿Los controles en proceso incluyen el seguimiento del proceso de crecimiento celular, pureza microbiana, viabilidad celular?	
199. ¿Los controles en proceso incluyen niveles de endotoxinas y/o pirógenos, si aplica?	
200. ¿Los controles en proceso incluyen número de cosechas en cultivo continuo?	
201. ¿Los controles en proceso incluyen seguridad viral, si aplica?	
202. ¿Los controles en proceso incluyen control de impurezas?	
203. ¿Cuentan con procedimiento para detectar contaminantes y es efectivo?	
204. ¿En caso de encontrar contaminantes, los identifican?	
205. ¿En caso de encontrar contaminantes, los investigan?	
206. ¿En caso de encontrar contaminantes, se documenta?	
207. ¿En caso de encontrar contaminantes, se determinan las causas y establecen las CAPA´s correspondientes?	
208. ¿Cuentan con procedimiento para la descontaminación de los equipos o sistemas?	

209. ¿El proceso para la limpieza y/o esterilización de los accesorios de tanques de fermentación y cultivo que lo requieran esta validado?	
CULTIVO CELULAR Y/O MICROBIANO	
210. Las manipulaciones en recipientes abiertos, ¿se llevan a cabo en campanas de bioseguridad o en condiciones ambientales controladas?	
211. ¿Para la inoculación de un recipiente inicial, transferencias o adiciones subsecuentes utilizan sistemas cerrados?	
212. ¿Para la inoculación de un recipiente inicial, transferencias o adiciones subsecuentes utilizan sistemas contenidos?	
213. En caso de realizarse en recipientes abiertos, ¿cuentan con los controles y procedimientos adecuados que minimicen los riesgos por contaminación?	
214. ¿Los sistemas de contención para el manejo de cultivos están de acuerdo a su nivel de bioseguridad?	
215. ¿Los sistemas de contención para el manejo de cultivos son capaces de mantener la viabilidad, pureza y evitar su dispersión?	
216. ¿Cuándo utilizan cultivo continuo toman en cuenta los requisitos de control de calidad establecidos?	
217. ¿Cuándo utilizan cultivo continuo controlan el crecimiento celular?	
218. ¿Cuándo utilizan cultivo continuo controlan la pureza?	
219. ¿Cuándo utilizan cultivo continuo controlan el rendimiento y renovación de medio de cultivo?	
220. ¿Dan seguimiento a los parámetros críticos de operación para garantizar la consistencia del proceso?	
221. ¿Tienen fundamentadas las condiciones y tiempo de almacenamiento de productos intermedios?	
222. Las condiciones de fabricación para preparación de sub-fragmentos de anticuerpos (Fab, F(ab') ₂) y otras modificaciones ¿se encuentran de acuerdo con los parámetros validados?	
223. ¿El medio de cultivo se esteriliza antes de su uso?	
COSECHA Y PURIFICACIÓN	
224. ¿Los procesos de cosecha y purificación aseguran que el producto intermedio o biofármaco se obtiene con una calidad consistente?	
225. ¿Tienen establecido el método para la separación de la biomasa de la fase líquida que incluya parámetros de control para la obtención de cosechas?	
226. ¿El proceso de purificación está validado?	
227. ¿No se reutilizan columnas cromatográficas en diferentes etapas del proceso?	
228. ¿No se reutilizan columnas cromatográficas para diferentes productos?	
229. ¿Se encuentran validados los criterios de aceptación, condiciones de funcionamiento, métodos de regeneración?	
230. ¿Realizan la descontaminación y esterilización de columnas cromatográficas entre la fabricación de cada lote y llevan un registro de éstas actividades?	
231. ¿Determinan la vida útil de las columnas cromatográficas en base a criterios establecidos?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

VI. FORMULACIÓN Y LLENADO

PUNTO A VERIFICAR	Valor
232. ¿Las áreas donde se fabrican son controladas y cumplen con la clasificación, de acuerdo al apéndice normativo A?	
233. ¿Las operaciones de carga y descarga para la esterilización y despirogenización de	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

insumos y materiales se realizan en áreas que aseguren su condición de esterilidad y eviten confusión?	
234. Cuando se utilizan gases para purgar una solución o desplazar aire del producto, ¿pasan a través de un filtro de esterilización?	
235. ¿Las operaciones de rutina se realizan con el mínimo número de personas?	
236. ¿La supervisión de las operaciones asépticas se realiza desde el exterior del área?	
237. ¿El personal que participa en la producción y control de productos estériles recibe capacitación específica en conceptos básicos de microbiología, técnicas asépticas y de vestido, reglas de higiene y está calificado para tal fin?	
238. ¿La indumentaria utilizada en áreas de fabricación y control de estériles es de material que minimiza la contaminación por partículas y es comfortable?	
239. ¿Cuentan con procedimiento de lavado, preparación y esterilizado de uniformes utilizados en estas áreas y se cumple?	
240. Establecen y registran los tiempo límites entre la esterilización y la utilización de materiales	
241. Establecen y registran los tiempo límites para el almacenamiento del agua para fabricación de productos estériles	
242. Establecen y registran los tiempo límites para la preparación y llenado del producto	
243. Establecen y registran los tiempo límites para el llenado y esterilización del producto, cuando este se esterilice terminalmente	
244. Establecen y registran los tiempo límites para el inicio y término del proceso de llenado	
245. Establecen y registran los tiempo límites para el tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas asépticas	
246. ¿Se controla la biocarga antes de la esterilización?	
247. ¿Se cuenta con límites de biocarga antes de la esterilización y estos están relacionados con la eficiencia del método a utilizar?	
248. ¿La determinación de la biocarga se realiza en cada lote?	
249. Para productos esterilizados terminalmente y cuya biocarga es monitoreada a intervalos ¿dichos intervalos están basados en un análisis de riesgo?	
250. Para sistemas de liberación paramétrica ¿se determina biocarga en cada lote?	
251. ¿Esta determinación se considera como prueba de control en proceso?	
252. ¿Se monitorea el nivel de endotoxinas? (si aplica)	
253. Todas las soluciones (en particular los fluidos de perfusión de gran volumen) son filtrados para esterilización inmediatamente antes del llenado?	
254. ¿En el lavado de equipos, accesorios y utensilios, el enjuague final se realiza con agua para fabricación de inyectables?	
255. ¿Se tiene establecido un programa de mantenimiento del estado validado de proceso que incluya al menos frecuencia, número de unidades y presentaciones?	
256. ¿Cuándo existen cambios significativos en el proceso, equipos y/o presentación, realizan una nueva validación?	
257. ¿Realizan la revisión al 100% para detección de partículas y/u otros defectos en productos estériles, de acuerdo a procedimiento o instructivos de trabajo?	
258. ¿El personal que realizan la inspección para la detección de partículas está calificado?	
259. ¿El procedimiento o instructivo de trabajo establece el tiempo máximo para realizar la operación de inspección en forma continua?	
260. ¿El personal que realizan la inspección para la detección de partículas se somete a controles periódicos de agudeza visual?	
261. Cuando por la naturaleza del envase y/o del producto no permiten la inspección ¿establecen controles que aseguren la calidad del producto?	
262. ¿Se realizan pruebas de integridad al producto en su sistema contenedor-cierre?	

263. Los contenedores cerrados por fusión (ampolletas de vidrio o plástico) se inspeccionan por integridad al cien por ciento?	
264. Para otro tipo de contenedores ¿se verifican muestras por métodos farmacopeicos?	
265. ¿En los casos de productos que lleven esterilización terminal cuentan con barreras físicas o indicadores que permitan identificar entre producto estéril del no estéril	
266. ¿En los casos de productos que lleven esterilización terminal realizan conciliación del producto antes y después de la esterilización?	
267. ¿En los casos de productos que lleven esterilización terminal establecen controles para el manejo de las muestras para control de calidad?	
268. ¿La preparación de productos que llevan esterilización terminal ¿Se realiza en áreas clase C como mínimo?	
269. ¿Está justificado el procesamiento aséptico de acuerdo a la naturaleza del producto?	
270. ¿El número máximo de personas permitido en las áreas de procesos asepticos se estableció en base a los resultados de la validación del proceso?	
271. ¿El manejo y llenado de preparaciones asepticas, se realiza en área clase A, rodeada de un ambiente clase B?	
272. ¿Cuándo se manipulan contenedores cuyo sistema contenedor-cierre no es completamente hermético, se realiza en clase A?	
273. Cuando se utilizan sistemas móviles de flujo laminar ¿éstos se encuentran calificados y las operaciones realizadas son parte de la validación del proceso?	
274. ¿El monitoreo de partículas viables y no viables se realiza durante el proceso aséptico, desde el ensamble del equipo?	
275. ¿Realizan reportes periódicos de tendencias?	
276. ¿Los resultados indican que se cumple con los límites de alerta y acción establecidos?	
277. ¿Los puntos de muestreo se basan en los resultados obtenidos del estudio de validación del sistema HVAC, campana de flujo laminar y/o de la validación del aislador?	
278. ¿Se encuentra establecido el monitoreo microbiológico de rutina?	
279. ¿Cuentan con procedimiento y programa de monitoreo microbiológico de personal, superficies y áreas?	
280. Los sanitizantes y detergentes utilizados en las áreas asepticas ¿son monitoreados para detectar contaminación microbiana?	
281. Los sanitizantes y detergentes utilizados en áreas clase A y B ¿se esterilizan antes de su uso?	
282. El programa de sanitización de áreas clase A y B ¿incluye un agente esporicida?	
283. ¿Cada operación unitaria involucrada en el proceso aséptico fue validada individualmente?	
284. ¿El tiempo de uso de filtros se encuentra establecido basado en resultados de validación?	
285. ¿Realizan y documentan la prueba de integridad de los filtros antes y después del proceso de filtración aseptica?	
286. ¿En la fabricación de productos procesados asepticamente, realizan estudios de llenado simulado utilizando medio de cultivo?	
287. ¿La selección del medio se hace con base en el tipo de dosificación del producto, selectividad, claridad, concentración e idoneidad para la esterilización del medio?	
288. ¿El llenado simulado se realiza como parte de la validación mediante tres corridas consecutivas que cumplan los criterios de aceptación indicados en la FEUM?	
289. ¿Se realizan al menos cada seis meses?	
290. ¿Se realizan después de cualquier modificación significativa en el sistema de aire acondicionado, instalaciones, equipo o proceso?	
291. ¿El llenado simulado incluye todas las actividades e intervenciones que se realicen durante la producción normal, así como simulación periódica de situaciones de peor caso?	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

292. ¿Las pruebas de llenado simulado son representativas de cada turno y cambio de turno?	
293. ¿El número de piezas llenado es suficiente para considerarlo válido de acuerdo a los criterios de la FEUM?	
294. Para lotes de menos de 5000 unidades, ¿el número de piezas llenadas es al menos igual al tamaño de lote del producto?	
295. La investigación de fallas ¿incluye el impacto potencial en la garantía de esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado simulado exitoso?	
296. Los métodos de esterilización utilizados ¿se apegan a lo establecido en la FEUM?	
297. Para procesos con Tecnología soplado/llenado/sellado (Blow/fill/seal) se considera al menos con lo siguiente:	
298. Equipos diseñados para tal efecto	
299. Equipos calificados	
300. Validación de limpieza y esterilización	
301. Entorno en el que se encuentra el equipo	
302. Capacitación de los operadores	
303. Intervenciones en la zona crítica del equipo incluyendo montaje aséptico antes de iniciar el llenado	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

VII. CONTROL DE CALIDAD

PUNTO A VERIFICAR	Valor
304. ¿Los materiales biológicos de referencia son trazables a un estándar reconocido por la OMS o por un Centro de Referencia Internacional?	
305. Cuando los materiales biológicos de referencia no están disponibles, ¿utilizan materiales de referencia internos debidamente caracterizados?	
306. Los controles en proceso que no pueden realizarse en el producto terminado, ¿se realizan en una etapa previa y se justifica?	
307. En caso de almacenar muestras de productos intermedios, ¿se conservan en las condiciones que aseguran su integridad?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

VIII. CONTROL DE LA DISTRIBUCIÓN

PUNTO A VERIFICAR	Valor
308. El procedimiento de control de la distribución considera que el cliente cuente con requisitos sanitarios (aviso de funcionamiento o licencia sanitaria) para la comercialización	
309. La rotación de los medicamentos sigue la política de primeras entradas - primeras salidas o primeras caducidades primeras salidas	
310. ¿Acreditan que los medicamentos durante el transporte se mantuvieron dentro de límites aceptables de temperatura?	
311. ¿Cuentan con registro de distribución de cada lote que permita y facilite su retiro del mercado en caso necesario?	
312. ¿Los registros de distribución contienen la siguiente información?	
313. ¿Fecha de envío y recepción?	
314. ¿Nombre del medicamento?	
315. ¿Número de lote y fecha de caducidad?	
316. ¿cantidad recibida y/o cantidad surtida?	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

317. ¿Nombre y dirección del proveedor, cliente o destinatario?	
318. ¿Los registros se efectúan en el momento que se realiza la operación?	
319. ¿Se asegura que la identificación del medicamento no se pierda a lo largo de la distribución?	
320. ¿Se asegura que la distribución se realice de acuerdo a las condiciones indicadas en el empaque secundario?	
321. ¿En todos los envíos se adjunta un documento que indique: fecha, nombre y forma farmacéutica del medicamento, número de lote, fecha de caducidad, cantidad suministrada, nombre y dirección del proveedor, nombre y dirección de entrega, condiciones de transporte y almacenamiento aplicables?	
322. ¿Cuenta con la documentación probatoria de posesión legal que especifique las cantidades y lotes entregados, en todo proceso de compra/distribución/venta de medicamentos?	
323. ¿Se utiliza un enfoque basado en riesgo para la planificación del transporte?	
324. ¿Si se produce una desviación de temperatura o daño al producto durante el transporte, se informa al distribuidor y destinatario?	
325. ¿Se cuenta con procedimiento para investigación y manejo de desviaciones de temperatura?	
326. ¿Existen procedimientos escritos para la operación y mantenimiento de todos los vehículos y equipos utilizados, incluidas las precauciones de limpieza y seguridad?	
327. ¿Se utiliza evaluación de riesgos de las rutas de entrega para determinar donde se requieren controles de temperatura?	
328. ¿El vehículo con control de temperatura y/o contenedor se somete a mantenimiento y calibraciones regulares?	
329. ¿Se realizan mapeos de temperatura en condiciones representativas teniendo en cuenta las variaciones estacionales?	
330. ¿El transporte es de uso exclusivo para medicamentos?	
331. En caso de que no sean dedicados ¿existen procedimientos que aseguren la integridad y calidad del medicamento?	
332. ¿Se cuenta con procedimiento y personal designado para entregas de emergencia?	
333. ¿Cuándo el transporte se lleva a cabo por un tercero, el contrato abarca los requisitos del numeral 16.10 de la NOM-059-SSA1-2015?	
334. ¿La selección del contenedor y embalaje está basada en las temperaturas extremas exteriores previstas?	
335. ¿La selección del contenedor y embalaje está basada en el tiempo máximo estimado para el transporte como el almacenamiento de tránsito en la aduana?	
336. ¿Se encuentran calificados los empaques/embalajes?	
337. ¿Se encuentran validados los contenedores de transporte?	
338. ¿Los contenedores tienen etiquetas que proporcionan información suficiente sobre los requisitos y precauciones de manipulación y almacenamiento?	
339. ¿Se asegura que se mantuvieron las condiciones de temperatura correctas entre el fabricante, distribuidor y cliente?	
340. ¿Si se utilizan cajas aisladas, se colocan de tal forma que el producto no entra en contacto directo con los refrigerantes?	
341. ¿El personal se encuentra capacitado en procedimientos de embalaje de cajas aislantes?	
342. ¿El personal se encuentra capacitado en procedimientos de reutilización de refrigerantes?	
343. ¿Se cuenta con un sistema de reutilización de refrigerantes que evite el uso de refrigerantes no fríos?	
344. ¿Existe una separación física adecuada entre refrigerantes fríos y congelados?	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

345. ¿Se cuenta con procedimiento que describa el control de las variaciones de temperatura estacionales?	
---	--

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

IX. LIBERACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO

PUNTO A VERIFICAR	Valor
346. ¿ Los medicamentos biotecnológicos de importación cuentan con certificado analítico del fabricante y cuenta con un certificado de BPF emitido por la secretaría con alcance al sitio de análisis del producto terminado	
347. ¿Si las pruebas analíticas no son realizadas por el fabricante, los análisis son realizados de acuerdo a la FEUM vigente y sus suplementos o de acuerdo a métodos analíticos validados?	
348. Acreditan que el lote y la muestra durante el transporte ¿se mantuvieron dentro de las condiciones adecuadas de temperatura?	
349. ¿Acreditan que el sistema contenedor-cierre no se afectó durante la transportación?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

OBSERVACIONES GENERALES