

DECRETO 821 DE 2017

(mayo 16)

Diario Oficial No. 50.235 de 16 de mayo de 2017

Ministerio de Salud y Protección Social

Por el cual se establece el Reglamento Técnico de Emergencia para la Obtención del Registro Sanitario de Antivenenos y se adopta la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para su fabricación.

El Presidente de la República de Colombia, en ejercicio de sus facultades constitucionales y legales, en especial, las conferidas por el numeral 11 del artículo 189 de la Constitución Política, y en desarrollo de los artículos 245 de la Ley 100 de 1993 y 2.2.1.7.5.12 del Decreto 1074 de 2015, modificado por el Decreto 1595 del mismo año, y

CONSIDERANDO:

Que mediante la Ley 170 de 1994 Colombia aprobó el "Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio" y sus Acuerdos Multilaterales Anexos, dentro de los cuales se encuentra el "Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio (OTC)" que consagra la elaboración, adopción y aplicación de reglamentos técnicos, con base en la información científica y técnica disponible, la tecnología de elaboración conexa o los usos finales a que se destinen los productos, los cuales tienen como objetivos, entre otros, la protección de la salud y seguridad humana;

Que la Comunidad Andina (CAN) es un mecanismo de integración subregional creado mediante el Acuerdo de Cartagena del 26 de mayo 1969, con el propósito de mejorar el nivel de vida y desarrollo equilibrado de los habitantes de los países miembros mediante la integración y la cooperación económica y social, de la cual hace parte Colombia;

Que la CAN en la Decisión 562 de 2003 establece las directrices para la elaboración, adopción y aplicación de reglamentos técnicos en los países miembros de la comunidad andina y a nivel comunitario, disponiendo al tenor del artículo 4º, que el reglamento técnico de emergencia es un "Documento adoptado

para hacer frente a problemas o amenazas de problemas que pudieran afectar la seguridad, sanidad, protección del medio ambiente o seguridad nacional”;

Que el inciso segundo del artículo 245 de la Ley 100 de 1993 determinó que corresponde al Gobierno nacional reglamentar entre otros, el régimen de registros sanitarios de los productos competencia del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), entre los cuales se encuentran los medicamentos como los antivenenos altamente efectivos en los accidentes que ocurren en el país, ocasionados por animales ponzoñosos;

Que el artículo 2.2.1.7.2.1 del Decreto 1074 de 2015 que compilan las normas de carácter reglamentario que rigen el sector Comercio, Industria y Turismo, modificada por el Decreto 1595 del mismo año, dispone en el acápite de definiciones, que sin perjuicio de lo establecido en las decisiones andinas y las leyes, para los efectos del Capítulo VII del Subsistema Nacional de la Calidad, se utilizarán las allí previstas entre las que se encuentra la de reglamento técnico de emergencia o urgencia, así: *“Reglamento técnico que se adopta en los eventos en que se presentan o amenazan presentarse problemas urgentes de seguridad, sanidad, protección del medio ambiente o seguridad nacional a un país”;*

Que el artículo 2.2.1.7.5.12. ibídem relativo a los reglamentos técnicos de emergencia o urgencia, estableció que de manera excepcional, la entidad reguladora, podrá expedirlos, sin que para ello deban surtirse los requisitos del listado de problemáticas, análisis de impacto normativo, consulta pública, notificación internacional y concepto previo de la Dirección de Regulación del Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, antes de su expedición;

Que según el Protocolo de Vigilancia en Salud Pública del INS ofídica en América por las condiciones ambientales y geográficas, y en razón a estas características los accidentes ofídicos son objeto de vigilancia en salud pública, lo que ha evidenciado las dificultades en la producción nacional de antivenenos frente a las necesidades del país, motivando a que el Ministerio de Salud y Protección Social declare en los últimos años la emergencia sanitaria por desabastecimiento de algunos de estos medicamentos, para garantizar la debida protección de la salud de los habitantes del territorio nacional;

Que la ofidiotoxicosis es una intoxicación producida por la inoculación de veneno debido a la mordedura de una serpiente (ofidio), que desencadena alteraciones fisiológicas en la víctima, con desenlaces no deseados en la morbi-mortalidad, por lo tanto, el accidente ofídico es de notificación obligatoria en el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), y la mortalidad causada por envenenamiento por mordedura de serpientes se registra como una causa básica, en tanto que la frecuencia y severidad de tal evento hace que se clasifique como de interés en salud pública;

Que la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que es necesario apoyar las medidas tendientes al diseño de agentes empleados como antivenenos para varias áreas geográficas del mundo, en aras de proteger la salud y la seguridad humana, y prevenir posibles daños a la misma;

Que las recomendaciones contenidas en el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en el "*WHO guidelines for the production control and regulation of Snake Antivenom Immunoglobulin*", by the WHO Expert Committee on Biological Standardization, (OMS, 2010)" contienen requisitos y criterios que sirven de guía para garantizar las buenas prácticas de manufactura en la fabricación de antivenenos;

Que por razones de salud pública, y dada la amenaza de sanidad a la población por la persistencia en el incremento de notificaciones de accidentes causados por animales ponzoñosos, se hace necesario determinar una regulación sanitaria específica de emergencia, encaminada a establecer los requisitos de fabricación local e importación de antivenenos utilizados en el país, a través de un reglamento técnico de emergencia que dispongan los requisitos sanitarios sin perjuicio de su calidad, seguridad y eficacia;

Que, así mismo, las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB) deben garantizar que los Prestadores de Servicios de Salud que conforman su red, mantengan la disponibilidad y permitan la provisión oportuna de los antivenenos para la atención de los accidentes ofídicos en todo el territorio nacional, y en el caso de que dichos medicamentos no estén cubiertos por el Plan de Beneficios de Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC), las Entidades Territoriales de Salud deben a su vez, asegurar su disponibilidad, provisión y distribución;

En mérito de lo expuesto,

DECRETA:

TÍTULO I

REGISTRO SANITARIO DE ANTIVENENOS

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1°. *Objeto.* El presente decreto tiene por objeto establecer el reglamento técnico de emergencia, a través del cual se señalan los requisitos sanitarios que deben cumplir los interesados en importar o fabricar dentro del territorio nacional antivenenos que se utilicen en el tratamiento de accidentes causados por animales ponzoñosos, en el trámite de registro sanitario ante el Invima, así como adoptar la "Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de Antivenenos" que contiene los requisitos y criterios para que los interesados se certifiquen en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) ante el Invima.

Artículo 2°. *Campo de aplicación.* Las disposiciones aquí previstas, aplican a las personas naturales y jurídicas que desarrollen actividades de producción, almacenamiento, distribución, importación, comercialización y uso de antivenenos utilizados en el país para el tratamiento de accidentes causados por animales ponzoñosos y a las autoridades sanitarias respectivas que ejercen funciones de inspección, vigilancia y control a las actividades de producción, almacenamiento, distribución, importación, comercialización y uso de antivenenos.

Artículo 3°. *Definiciones.* Para la aplicación del presente decreto, se tendrán en cuenta, además de las definiciones establecidas en el Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya, las siguientes:

3.1. **Antiveneno.** Fracciones purificadas de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas a partir del plasma de animales que han sido inmunizados con un veneno o una mezcla de venenos.

3.2. **Inmunoglobulina.** Molécula de anticuerpo que se obtiene al inmunizar a un animal (generalmente un équido) contra el veneno o mezcla de venenos de un animal ponzoñoso. La inmunoglobulina G (IgG) es el tipo de anticuerpo más abundante.

3.3. **Toxina.** Sustancia tóxica, que puede ser una proteína, que es producida por las células vivas u organismos y es capaz de causar enfermedad cuando entra en contacto con algunos tejidos del cuerpo. A menudo también es capaz de inducir anticuerpos o antitoxinas neutralizantes.

3.4. **Veneno.** Secreción tóxica de una glándula especializada, que al ser inoculado provoca efectos tóxicos. Los venenos generalmente comprenden muchos componentes, entre ellos proteínas y péptidos de estructura y toxicidad variable.

CAPÍTULO II

Procedimiento para la solicitud de registros sanitarios de antivenenos

Artículo 4°. *Procedimiento para la solicitud de registro sanitario de antivenenos nuevos.* Las solicitudes de registros sanitarios de antivenenos nuevos se evaluarán ante el Invima cumpliendo con los requisitos señalados en el presente reglamento técnico y siguiendo el procedimiento establecido en el artículo 128 del Decreto-ley 019 de 2012 o la norma que la modifique o sustituya, y en las disposiciones del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (CPACA).

Artículo 5°. *Procedimiento para la solicitud de registro sanitario de antivenenos incluidos en normas farmacológicas.* Las solicitudes de registros sanitarios de antivenenos incluidos en normas farmacológicas se evaluarán ante el Invima cumpliendo con los requisitos señalados en el presente reglamento técnico y siguiendo el procedimiento establecido en el artículo 127 del Decreto-ley 019 de 2012 o la norma que la modifique o sustituya y en las disposiciones del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (CPACA).

Artículo 6°. *Vigencia de los registros sanitarios.* Los registros sanitarios que se expidan conforme a este reglamento técnico, tendrán una vigencia de dieciocho (18) meses, contados a partir de la firmeza del acto administrativo que lo concede.

CAPÍTULO III

Evaluación farmacológica para la obtención del Registro Sanitario de Antivenenos

Artículo 7°. *Evaluación farmacológica.* Es el procedimiento mediante el cual el Invima, se forma un juicio sobre la eficacia y seguridad de un antiveneno. La Evaluación Farmacológica la realizará la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora de esa entidad, (en adelante la Sala Especializada) teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

7.1. Eficacia

7.1.1. Indicaciones, contraindicaciones, interacciones, precauciones y advertencias.

7.1.2. Estudios que soporten la eficacia del producto contra los venenos de mayor importancia médica del país.

7.1.3. Estudios de caracterización fisicoquímica que incluyan el contenido de proteína y el grado de pureza del producto.

7.1.4. Dosificación.

7.1.5. Se debe incluir ensayos (estudios pre-clínicos) específicos que soporten técnicamente la capacidad neutralizante contra el veneno involucrado.

7.2. Seguridad

7.2.1. Efectos adversos.

7.2.2. Toxicidad inespecífica (inocuidad).

7.2.3. Condiciones de almacenamiento.

7.2.4. Restricciones especiales.

7.2.5. Resumen de la calidad.

Parágrafo. El Invima previa justificación técnico científico podrá solicitar, por una sola vez, información adicional que soporte la eficacia del antiveneno para el producto específico.

CAPÍTULO IV

Evaluación farmacéutica de antivenenos para la obtención del registro sanitario de antivenenos

Artículo 8°. *Evaluación farmacéutica.* Es el estudio que realiza el Invima, que permite conceptuar sobre la capacidad técnica del fabricante, del proceso de fabricación y la calidad de un antiveneno. Para el efecto, el solicitante deberá aportar la siguiente información:

8.1. Forma farmacéutica y presentación comercial.

8.2. La composición o fórmula cuali-cuantitativa del producto, identificando nombre del antiveneno, por unidad.

8.3. Fórmula del lote estandarizado de fabricación.

8.4. Especificaciones y resultados del material de referencia empleado como patrón para el control de calidad (estándar in-house) del principio(s) activos(s).

8.5. Descripción detallada y definición de parámetros para la selección de animales, obtención de venenos, plasma, suero, ingrediente farmacéutico activo (inmunoglobulinas o sus fracciones); y validación del proceso de fabricación, (incluyendo las etapas de purificación, precipitación, filtración, formulación, llenado, envase y cierre), o en su defecto, protocolos y cronogramas de cumplimiento a ser verificados en la renovación de la certificación.

8.6. Especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad sobre las materias primas (venenos, plasma, suero e inmunoglobulinas o sus fracciones y auxiliares de formulación) y al sistema de envase/cierre, aportando los certificados analíticos emitidos por fabricantes y proveedores.

8.7. Especificaciones de calidad, descripción de los controles realizados al producto durante el proceso de fabricación (en todas las etapas desde la obtención del veneno hasta el producto terminado) y los resultados de dichos controles.

8.8. Metodología de análisis del producto terminado. El fabricante deberá presentar una descripción detallada de las metodologías empleadas y validación de las mismas (o en su defecto, protocolos y cronogramas de cumplimiento a ser verificados en la renovación de la certificación) o la farmacopea oficial vigente utilizada.

8.9. Estudios de estabilidad natural que permita determinar el período de vida útil del producto terminado y cuando aplique del producto reconstituido.

8.10. Boceto a escala del proyecto de etiquetas y proyectos de los envases y empaques, que incluya: nombre del producto, nombre del fabricante, número de lote, forma farmacéutica, volumen rotulado, especificidad (veneno neutralizado incluyendo nombre común de los animales contra los que el producto es eficaz), potencia neutralizante, condiciones de almacenamiento, incluyendo las del producto reconstituido cuando aplique, descripción del proceso de reconstitución, vía de administración, dosis recomendada, contraindicaciones, advertencias y fecha de expiración.

CAPÍTULO V

Evaluación legal para la obtención del registro sanitario de antivenenos

Artículo 9°. *Evaluación legal.* Comprende el estudio jurídico que realiza el Invima a la siguiente información y documentación que deberá presentar el interesado en obtener un registro sanitario de un antiveneno:

9.1. Para los antivenenos que se produzcan en el país:

9.1.1. Nombre del producto para el cual se solicita registro y modalidad del mismo.

9.1.2. Nombre o razón social de la persona natural o jurídica a cuyo nombre se solicita el registro.

9.1.3. Nombre del laboratorio farmacéutico o industria fabricante, o copia(s) de (los) contrato(s) de fabricación cuando el producto sea fabricado por terceros. En dicho contrato deben indicarse los productos a fabricar, las etapas de manufactura que realizará y si se encargará de los controles de calidad. El fabricante deberá contar con el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). De que trata el presente acto administrativo.

9.1.4. Prueba de la constitución, existencia y representación legal de la entidad peticionaria.

9.1.5. Poder especial a un abogado para gestionar el trámite, si se va a adelantar el trámite por delegación.

9.1.6. Certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, en el cual conste que la marca está registrada a nombre del interesado o que este ha solicitado su registro, el cual se encuentra en trámite. Cuando el titular de la marca sea un tercero deberá adjuntarse la autorización para el uso de la misma.

9.2. Para los antivenenos que se importen al país, se deberán cumplir los anteriores requisitos y además aportar los siguientes documentos:

9.2.1. Certificado de Venta Libre (CVL) o Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) expedido por la autoridad competente del país de origen.

9.2.2. Certificado de análisis emitido por el fabricante o por quien haya sido contratado para tal fin.

9.2.3. Resumen del protocolo de fabricación firmado por el responsable del laboratorio fabricante.

Parágrafo. Los documentos expedidos en el extranjero deberán aportarse debidamente apostillados o consularizados y legalizados con la respectiva traducción oficial, conforme lo previsto en la Resolución 3269 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya.

CAPÍTULO VI

Renovación de registros sanitarios

Artículo 10. *Renovación de registros sanitarios de manera automática.* Las solicitudes de renovación de los registros sanitarios antivenenos utilizados en el tratamiento de accidentes causados por animales ponzoñosos, se surtirán de manera automática, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

10.1. Se mantenga la información y características que fueron aprobadas durante la vigencia del registro sanitario.

10.2. Se cumpla con lo señalado en los artículos 129 y 130 del Decreto-ley 019 de 2012.

10.3. Cuenten con el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

10.4. Se presenten los resultados de estudios de estabilidad natural que se hayan realizado a partir del momento que se otorgó el registro sanitario. Estos corresponden a los estudios de estabilidad de seguimiento, en el cual se incluirá por lo menos un lote al año.

Parágrafo 1°. Para antivenenos importados, además debe adjuntarse el Certificado de Venta Libre (CVL) o Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) vigente, expedido por la autoridad competente del país de origen.

Parágrafo 2°. Las solicitudes de renovaciones de los registros sanitarios de antivenenos utilizados en el tratamiento de accidentes causados por animales ponzoñosos que impliquen cambios o tengan en curso modificaciones significativas en la información a criterio del Invima, se tramitarán por el procedimiento establecido en el artículo 17 del Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique o sustituya.

Artículo 11. *Vigencia de la renovación de los registros sanitarios.* El Invima expedirá la correspondiente renovación al registro sanitario, por un término de

dieciocho (18) meses, contados a partir de la firmeza del acto administrativo que lo concede.

Parágrafo. Si se hubiere vencido el registro sanitario sin que se presente la solicitud de renovación, se abandone la solicitud, se desista de ella o esta no se hubiere presentado en el término previsto, el correspondiente producto no podrá importarse al país ni fabricarse, según el caso.

Artículo 12. *Revisión posterior de requisitos.* El Invima una vez otorgue la renovación al registro sanitario, realizará la verificación del cumplimiento de los requisitos establecidos en el presente reglamento técnico y podrá solicitar información al interesado quien contará con un plazo de un (1) mes para suministrarla.

Si como consecuencia de la revisión posterior se comprueba que el titular de la renovación del registro sanitario incumple los requisitos o no da respuesta al requerimiento de información, mediante acto administrativo debidamente motivado y basado en el enfoque de riesgo, procederá a cancelar el registro sanitario, cumpliendo el procedimiento administrativo que para el efecto establezca el Invima.

CAPÍTULO VII

Modificaciones al registro sanitario

Artículo 13. *Modificaciones al registro sanitario de antivenenos utilizados en el tratamiento de accidentes causados por animales ponzoñosos.* Las modificaciones a los registros sanitarios de antivenenos utilizados en el tratamiento de accidentes causados por animales ponzoñosos, se surtirán de manera automática, y con revisión posterior de la documentación que soporta el cumplimiento de los requisitos exigibles, siguiendo para el efecto el procedimiento de revisión posterior de requisitos de que trata el artículo anterior, y en los siguientes casos:

13.1. Cambios en el nombre o razón social, o dirección, o domicilio de titulares e importadores.

13.2. Cambios en nombre o razón social de fabricantes, envasadores, empacadores o acondicionadores.

13.3. Cambios de nomenclatura en la dirección del fabricante o: del envasador, empacador, acondicionador, titular, importador; aportando el respectivo soporte.

13.4. Cesiones, adiciones o exclusiones de titulares, empacadores, acondicionadores e importadores.

13.5. Cambio en la presentación comercial, siempre y cuando se mantenga la composición y el volumen por unidad.

13.6. Cambios en las etiquetas que no modifiquen los textos previamente aprobados por el Invima, y que se relacionen con las modificaciones de que trata el presente artículo.

13.7. Cambios en indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el mismo principio activo, forma farmacéutica y concentración cuando tengan concepto favorable de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos la Comisión Revisora del Invima.

13.8. Eliminación de insertos que contengan aspectos farmacológicos, cuando estos se encuentren declarados en la etiqueta, rótulo o empaque.

13.9. Marca de productos.

13.10. Reducción de vida útil, siempre y cuando se conserven las condiciones inicialmente evaluadas y aprobadas por el Invima.

Parágrafo. Las modificaciones al registro sanitario en casos diferentes a los anteriormente enunciados, se surtirán por el procedimiento establecido en el artículo 18 del Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique o sustituya.

CAPÍTULO VIII

Agotamiento de existencias de productos y empaques en el mercado

Artículo 14. *Agotamiento de existencias de producto y empaques en el mercado.* Los antivenenos a los que se les haya otorgado del registro sanitario podrán agotar las existencias del medicamento con el número del registro sanitario inicialmente asignado, hasta la vida útil del producto aprobada por el Invima.

En el caso de tener material de empaque con el número de registro sanitario inicialmente asignado, dicha situación deberá ser informada al Invima, con el fin de permitir el agotamiento, de acuerdo con el procedimiento que para tal fin señale esa entidad.

Parágrafo. Si vencido el registro sanitario permanecen existencias en el mercado, el Invima permitirá a los interesados disponer de ellas dentro del plazo de vida útil aprobada en el correspondiente registro sanitario.

TÍTULO II

CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA Y LIBERACIÓN DE LOTES DE ANTIVENENOS

CAPÍTULO I

Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura

Artículo 15. *Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Antivenenos.* Adóptese la "Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Antivenenos" contenida en el Anexo Técnico que hace parte integral del presente acto administrativo.

Artículo 16. *Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).* Los fabricantes de antivenenos ubicados en el territorio nacional deberán certificarse en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) ante el Invima, cumpliendo para el efecto los requisitos del presente acto administrativo y de la Guía de que trata el artículo 15, conforme con el procedimiento que defina para el efecto el Invima.

Para la importación de antivenenos, el Invima aceptará el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) otorgado por la autoridad sanitaria competente

del país de origen o en su defecto deberá obtenerlo ante el Invima, de acuerdo con lo dispuesto en el presente capítulo.

Artículo 17. *Vigencia del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.* Los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura que expida el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), tendrán una vigencia de dieciocho (18) meses.

CAPÍTULO II

Liberación de lotes de antivenenos

Artículo 18. *Liberación de lotes.* Los fabricantes e importadores de antivenenos utilizados en el tratamiento de accidentes causados por animales ponzoñosos que se utilizan en el país, deben presentar las muestras y/o la documentación soporte de cada lote para la respectiva liberación por parte del Invima, de manera previa a su comercialización, conforme con los lineamientos que defina esa entidad.

TÍTULO III

FARMACOVIGILANCIA, INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL Y PROVISIÓN DE ANTIVEVENOS

Artículo 19. *Farmacovigilancia.* El titular del registro sanitario de antivenenos utilizados en el tratamiento de accidentes causados por animales ponzoñosos, reportará al Invima, en la periodicidad que esta defina, los eventos adversos presentados con el producto y los informes de seguimiento a su uso, incorporando información de diferentes fuentes de notificación, según lo establecido en la normatividad vigente. El titular de registro sanitario deberá implementar un seguimiento activo de las reacciones adversas que se presenten por el uso de los antivenenos y notificarlas al Invima.

Los titulares de registro sanitario deben enfatizar sus actividades de vigilancia poscomercialización, debido a su importancia en la evaluación de la efectividad y la seguridad de los antivenenos.

Parágrafo. Para las solicitudes de los registros sanitarios de antivenenos nuevos y que hayan sido objeto de comercialización en otros países, el interesado deberá aportar los informes periódicos de seguridad.

Artículo 20. *Inspección, vigilancia y control.* Corresponde al Invima ejercer las funciones de inspección, vigilancia y control, en coordinación con las entidades territoriales de salud, y en desarrollo del Modelo de Inspección, Vigilancia y Control sanitario, definido por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante la Resolución 1229 de 2013 o la norma que la modifique o sustituya.

Artículo 21. *Medidas sanitarias y procedimiento sancionatorio.* Las autoridades sanitarias adoptarán medidas de seguridad e impondrán las sanciones correspondientes, de conformidad con lo establecido en la Ley 9a de 1979, siguiendo el procedimiento contemplado en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (CPACA) o la norma que lo modifique o sustituya.

Artículo 22. *Provisión de antivenenos.* Las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB) deben garantizar que los Prestadores de Servicios de Salud que conforman su red, mantengan la disponibilidad y permitan la provisión oportuna de los antivenenos para la atención de los accidentes ofídicos en todo el territorio nacional, y en el caso de que dichos medicamentos no estén cubiertos por el Plan de Beneficios de Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC), las Entidades Territoriales de Salud deben a su vez, asegurar su disponibilidad, provisión y distribución.

Asimismo, los Prestadores de Servicios de Salud, con el propósito de facilitar las actividades de farmacovigilancia, deben registrar en la historia clínica del paciente, el nombre del laboratorio fabricante, la identificación y el número de lote del antiveneno utilizado.

Parágrafo. En caso de incumplimiento de lo aquí dispuesto, la Superintendencia Nacional de Salud y las demás entidades competentes, adoptarán las medidas correspondientes e iniciarán los procesos sancionatorios a que haya lugar.

TÍTULO IV

Disposiciones finales

Artículo 23. *Registros sanitarios vencidos o cancelados.* Los laboratorios fabricantes que estén certificados en Buenas Prácticas de Manufactura de acuerdo con los requisitos señalados en este reglamento que hayan contado con registro sanitario en la modalidad y para la clase de antiveneno allí aprobado que esté vencido o cancelado, podrán solicitar un nuevo registro sanitario cumpliendo con lo previsto en el artículo 5° del presente acto administrativo.

Artículo 24. *Donaciones nacionales e internacionales de antivenenos.* Las personas naturales o jurídicas, de carácter nacional o internacional, podrán donar antivenenos para el tratamiento de accidentes causados por animales ponzoñosos, en cuyo caso los mismos no requerirán de registro sanitario, sin perjuicio de cumplir con los requisitos establecidos en el artículo 3° del Decreto 919 de 2004 o la norma que lo modifique o sustituya, y demás disposiciones en materia de donación.

Artículo 25. *Integración normativa.* En lo no dispuesto en el presente decreto y en cuanto no se oponga a lo aquí previsto, se aplicarán los artículos 129 y 130 del Decreto-ley 019 de 2012 y los Decretos 677 de 1995 y 843 de 2016 en su Capítulo III o las normas que los modifiquen o sustituyan.

Artículo 26. *Notificación.* El presente reglamento técnico será notificado a través del punto de contacto MSF/OTC del Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, a los países integrantes de la Organización Mundial del Comercio (OMC), dentro de las veinticuatro (24) horas siguientes a su expedición, conforme lo dispone el artículo 16 de la Decisión 562 de 2003.

Artículo 27. *Vigencia.* El reglamento técnico que se establece a través del presente decreto rige a partir de la fecha de su publicación, tiene una vigencia de doce (12) meses.

Publíquese, notifíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 16 de mayo de 2017.

JUAN MANUEL SANTOS CALDERÓN

El Ministro de Salud y Protección Social,

Alejandro Gaviria Uribe.

ANEXO TÉCNICO

“GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LA FABRICACIÓN DE ANTIVENENOS” INTRODUCCIÓN

Para la regulación de medicamentos, este Ministerio ha venido adoptando diferentes lineamientos técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, con el propósito de buscar una armonización normativa en el contexto de los países miembros de dicha organización, de la cual hace parte Colombia.

Considerando que los antivenenos requieren una vigilancia especial por parte del Invima, a través de este reglamento técnico, se establece la *"Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Antivenenos"*, documento que contiene los requisitos y criterios para que los interesados se certifiquen en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) ante el Invima, tomando como referentes internacionales, las recomendaciones contenidas en: ***"WHO guidelines for the production control and regulation of Snake Antivenom Immunoglobulin"***, by the WHO Expert Committee on Biological Standardization, (OMS, 2010) y el Informe 32 de la OMS.

DEFINICIONES. Además de las definiciones contenidas en el presente reglamento técnico, se tendrán en cuenta las siguientes:

Aféresis: Procedimiento en el cual la sangre es extraída del donante, separada por medio físico en componentes y uno o más de esos componentes retorna al donante.

Antivenenos combinados: Antivenenos dirigidos contra diferentes venenos, preparados por la mezcla de diferentes plasma monoespecíficos previo al proceso de fraccionamiento, o fracciones de antiveneno monoespecífico purificados previo al proceso de llenado aséptico.

Área Especial de Manufactura: Aquella que requiere en el proceso de fabricación de medicamentos, estar separadas o segregadas del resto de productos que se fabriquen en el respectivo establecimiento, entendiéndose por tal, instalaciones físicas independientes de otras áreas de producción, incluidos equipos, sistemas y

manejo de aire independiente, esclusas, acceso de personal y de materiales independientes, manejo de vestimenta y entrenamiento apropiado que incluya normas, procedimientos y precauciones a tomar para el personal que ingresa en dichas áreas, con el fin de evitar riesgos de contaminación desde y hacia dichas áreas.

Área Independiente: Aquella que debe estar separada o segregada del resto de productos y/o procesos para prevenir el riesgo de confusión o contaminación, para la fabricación de medicamentos.

Área limpia: Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microbiológica, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

Buenas Prácticas de Manufactura: Parte de garantía de la calidad que asegura que los productos son consistentemente producidos y controlados según los estándares de calidad apropiada para su uso y que es requerido por la autorización comercial o especificaciones del producto. Esto es concluido por ambos producción y control de calidad.

Contaminación: Introducción de impurezas no deseadas de naturaleza microbiológica o química, o de material extraño ajeno, dentro o en una materia prima o material de envase o producto intermedio durante la producción, muestreo, empaque o reempaque, almacenamiento o transporte.

Contaminación cruzada: Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto acabado, con otro material de partida o producto durante la producción.

Controles en proceso: Inspecciones realizadas durante la producción para el monitoreo, si es necesario, para ajustar el proceso para asegurar que el antiveneno se encuentra conforme con especificaciones. El control del ambiente o equipo puede ser también debido a parte del control en proceso.

Intoxicación por veneno: Proceso por el cual el veneno es inyectado a un humano por una mordida de una serpiente venenosa, conduciéndolo a manifestaciones patológicas.

Fraccionamiento: Proceso a gran escala por el cual el plasma de los animales es separado para aislar la fracción de inmunoglobulina que es extensivamente procesado para uso terapéutico o puede ser sometido a digestión con pepsina o papaína para generar fragmentos de inmunoglobulina. El término de fraccionamiento es generalmente usado para describir una secuencia de pasos del proceso, que generalmente incluye la precipitación de las proteínas del plasma y/o cromatografía, ultrafiltración y pasos de filtración.

Lote o Batch: Una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo.

Neutralización cruzada: Habilidad de un antiveneno generado contra un veneno o un grupo de venenos, para reaccionar y neutralizar el efecto tóxico de un veneno de una especie relacionada no incluida en la mezcla de inmunización.

Ordeño: Proceso de colectar veneno de serpientes vivas.

Paquete Técnico o Batch Records: Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto acabado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

Plasma: La porción del líquido remanente después de la separación de los elementos celulares de la sangre colectada en un recipiente que contiene anticoagulante; o separado por filtración continua o centrifugación de sangre anticoagulada en un procedimiento de aféresis.

Producto a granel: Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, pero sin incluir el envasado aséptico y empaque final.

Proceso de Inmunización: Un proceso por el cual un animal es inyectado con veneno para producir una larga duración y un alto título de anticuerpos respuesta contra el componente letal o perjudicial.

REQUISITOS TÉCNICOS PARA LA CERTIFICACIÓN DE BPM

CRITERIOS DE CALIFICACIÓN (CC)

C: Crítico:	El incumplimiento de este numeral tiene alto impacto en la calidad seguridad y eficacia del producto.
M:	Mayor: El incumplimiento de este numeral tiene mediano impacto en la calidad del producto.
I: Informativo:	No tiene impacto sobre la calidad de producto, sin embargo es importante para contextualizar el proceso a auditar.

Los elementos objeto de inspección de cada sección se presentan en forma de lista de preguntas referidas al ítem correspondiente de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) como lista de comprobación o chequeo. Las preguntas se refieren a los diversos aspectos del cumplimiento de las BPM para la fabricación de antivenenos.

Numeral	Aspecto de la inspección	CC*	SÍ	NO
1. ORGANIZACIÓN, PERSONAL, CAPACITACIÓN Y SEGURIDAD INDUSTRIAL				
1.1	¿Se dispone de un organigrama con las líneas de autoridad claramente definidas? ¿Revisado y aprobado?	M		
1.2	¿Conoce el personal el organigrama con	M		

	las líneas de autoridad claramente definidas?			
1.3	¿Existen procedimientos escritos que describan las funciones y responsabilidades del personal de la empresa?	M		
1.4	¿El personal conoce sus responsabilidades?	M		
1.5	¿El personal principal de Control de Calidad, Producción y Dirección Técnica tiene designado su suplente por escrito? ¿El personal principal tiene profesión Químico Farmacéutico en Colombia?	M		
1.6	¿Se cuenta con Normas de Higiene Personal?	C		
1.7	¿Se dispone de Programas de Salud Ocupacional y Seguridad Industrial?	M		
1.8	¿Existen programas de capacitación y equipos para control y	M		

	prevención de incendios?			
1.9	¿El personal de la empresa recibe capacitación continua en las Buenas Prácticas de Manufactura en la fabricación de antivenenos y en los principios básicos de Aseguramiento de Calidad e Higiene personal? ¿Se disponen de los programas de capacitación y de los registros y de su evaluación?	M		
1.10	¿Se capacita al personal en las labores específicas de su trabajo y en el desempeño de aquellas áreas que exigen precauciones especiales? ¿Se registra?	M		
1.11	¿El personal nuevo recibe inducción y entrenamiento en su puesto de trabajo antes de empezar su trabajo? ¿Se dejan registros?	C		
1.12	¿Se disponen de programas de capacitación continua y calificación del personal que trabaja en el área	C		

	aséptica, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología? ¿Se registra la capacitación y evaluación?			
1.13	¿Se cuenta con protocolos y reportes de calificación del personal que realiza la revisión óptica de producto terminado?	M		
1.14	¿Se efectúa un seguimiento a las capacitaciones impartidas?	M		
1.15	¿El personal de revisión óptica del producto terminado tiene periodos de descanso durante la revisión de un lote de producto?	M		
1.16	¿Existe supervisión de las actividades de revisión óptica? ¿Se documenta?	C		
1.17	¿Existen procedimientos escritos para el ingreso del personal de: producción, visitante y de mantenimiento a las diferentes	C		

	áreas de la planta?			
1.18	¿Existen instrucciones escritas para el ingreso y salida del área limpia de Personal, Equipos, Materiales? ¿Se cumplen?	C		
1.19	¿El personal que haya estado involucrado en el procesamiento de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los usados en el presente proceso de fabricación no ingresa a las áreas de preparación de productos estériles, a menos que se hayan aplicado procedimientos rigurosos y claramente definidos de descontaminación?	C		
1.20	¿Se tienen procedimientos de higiene y limpieza personal de acuerdo a la clasificación de las áreas, y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles reciben instrucciones de la obligación de informar sobre	C		

	cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un número anormal de contaminantes? ¿Se efectúan exámenes médicos periódicos para determinar si existen dichas condiciones?			
1.21	¿Una persona competente, designada especialmente, se responsabiliza de decidir acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de peligro microbiológico?	C		
1.22	¿A las áreas limpias no ingresan personas que visten ropas de calle, y el personal que ingresa a las áreas de producción ingresa con la dotación específica del área? ¿Con respecto al cambio de ropas y al aseo personal, se siguen procedimientos escritos?	M		
1.23	¿Las personas que ingresan en las	C		

	áreas limpias no usan reloj pulsera, ni joyas, ni tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas?			
1.24	¿Los accesos a los extinguidores se encuentran libres y delimitados? ¿Están vigentes?	M		
1.25	¿Se verifica con frecuencia el correcto funcionamiento de Extinguidores?, ¿Hidrantes? ¿Mangueras? ¿Otros equipos para control de incendios?	I		
1.26	¿Existen planos y señales de evacuación? ¿Se realizan simulacros de evacuación? ¿Con qué frecuencia?	M		
2. HIGIENE Y SALUD OCUPACIONAL				
2.1	¿Se realizan exámenes médicos, agudeza visual para el personal que realiza inspección óptica y/o exámenes de laboratorio para ingreso a la empresa y	M		

	periódicos con frecuencia definida? ¿Cuáles? ¿Se documentan?			
2.2	¿Se realiza monitoreo microbiológico a: personal, incluyendo manos enguantadas, superficies y ambientes de las diferentes áreas de producción? ¿Se tiene establecida su frecuencia, especificaciones y registros?	M		
2.3	¿Existen restricciones para ingreso del personal a planta, tales como: no comer ni fumar dentro de la planta, no ingresar con heridas abiertas o con enfermedades infectocontagiosas, entre otros?	C		
2.4	¿Existen procedimientos que establezcan los responsables, metodología, frecuencia, tiempos de contacto de los sanitizantes para realizar la limpieza y sanitización de las diferentes áreas de producción y almacenamiento?	M		

	¿Se dispone de procedimientos de preparación de las soluciones sanitizantes y detergentes? ¿Se llevan registros de la preparación y filtración esterilizante de las soluciones sanitizantes usadas en áreas asépticas?			
2.5	¿Se dispone de validación de la eficacia y efectividad de los sanitizantes usados en áreas asépticas? o ¿se cuenta con protocolos de validación y cronogramas de cumplimiento a ser verificados en la renovación de la certificación?	M		
2.6	¿Se suministran los implementos de aseo y limpieza necesarios? ¿Se encuentran debidamente almacenados e identificados por cada área de uso?	M		
2.7	¿Se constata periódicamente el estado de mantenimiento de los implementos de limpieza usados en las diferentes áreas productivas?	M		

2.8	¿Se cuenta con dispositivos especiales (tapetes, soluciones desinfectantes, adhesivos, duchas de aire, otros) para la reducción de agentes contaminantes?	I		
2.9	¿Se provee al personal (temporal y fijo) de la vestimenta de trabajo adecuada para cada área? ¿La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo es acorde al grado del aire del área respectiva para evitar contaminación del producto? Así: Grado D: ¿Se usa gorro, tapaboca y cubre barba; así como ropas de protección y calzados o cubrecalzados propios del área? Grado C: ¿El cabello, y cuando corresponda, la barba se cubre? ¿Se usan trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, y calzados o cubre calzados apropiados? Grados A y B: ¿Un cobertor de cabeza	M		

	o escafandra cubre totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicho cobertor o escafandra se mantienen dentro del cuello del traje; se usan gafas, guantes esterilizados de goma o material plástico que no contengan talco, como también calzados esterilizados, las bocamangas de los pantalones se mantienen dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas se mantienen dentro de los guantes? ¿La vestimenta retiene toda partícula que se desprenda del cuerpo humano?			
2.10	¿A cada empleado de la zona de grado A y B se le suministra vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día si los resultados del control lo justifican? ¿Los guantes se desinfectan regularmente durante las	C		

	operaciones de trabajo, y las máscaras y los guantes se cambian para cada sesión de trabajo, como mínimo? ¿El personal que labora en áreas asépticas cuenta con registros de entrenamiento en la postura del uniforme estéril?			
2.11	¿Se utilizan ropas desechables? En caso que no, ¿se soporta y se controla el número máximo de ciclos de esterilización?	C		
2.12	¿Se provee al personal de los elementos de protección personal requeridos de acuerdo al área de trabajo?	M		
2.13	¿Existen procedimientos escritos sobre el manejo de la dotación de trabajo para el personal en cada una de las áreas?	M		
2.14	¿Existen procedimientos escritos y registros documentados sobre el lavado y esterilización de uniformes, de cada una de las	M		

	áreas? ¿El doblado de los uniformes estériles se realiza en un área clasificada con el fin de prevenir la contaminación de estos con partículas?			
2.15	¿Sólo el número mínimo necesario de personal, está presente en las áreas limpias? ¿Especialmente durante los procesos asépticos?	C		
2.16	¿Cuentan con los contratos o documentos que soporten la prestación del servicio de lavado de uniforme (si es el caso) y con los informes de su auditoría?	M		
3. INSTALACIONES Y SU MANTENIMIENTO				
3.1	¿Se dispone de planos arquitectónicos, de flujos de personal y materiales, de sistemas de apoyo crítico y rutas de evacuación? ¿Se encuentran debidamente codificados y	M		

	aprobados?			
3.2	¿Existen programas y procedimientos de mantenimiento preventivo y correctivo de las instalaciones de la planta de producción de antivenenos? ¿Se registran?	M		
3.3	¿Se dispone de procedimientos de recolección, manejo, clasificación y eliminación de residuos generados por la empresa?	M		
3.4	¿Se encuentran limpias, libre de plagas y focos de contaminación las áreas adyacentes a la planta?	M		
3.5	¿Se tienen sistemas de prevención de contaminación por industrias vecinas?	I		
3.6	¿Se encuentran las áreas de producción, almacenamiento y laboratorios de control de calidad en buen estado de mantenimiento?	M		

3.7	¿Se tienen procedimientos escritos y registros de saneamiento y control de plagas?	M		
3.8	¿Están ubicados conveniente y separadamente sanitarios y exclusas de ingreso para personal? ¿Son suficientes de acuerdo al número de personas y poseen suministro de aire filtrado?	M		
3.9	¿Los vestieres y esclusas de ingreso a planta están dotados de secador (de aire o toallas desechables) y dosificadores de jabón y sanitizantes? ¿Se dispone de procedimientos y carteles alusivos al lavado de manos y colocación de la vestimenta?	M		
3.10	¿Los baños se encuentran separados del área de producción y de almacenamiento de materias primas y materiales y no tienen contacto directo?	M		

3.11	¿Existen vestieres y duchas para personal femenino y masculino?	I		
3.12	¿Existen sitios individuales para guardar los objetos personales? ¿Se encuentran limpios, ordenados y suficientemente ventilados?	M		
3.13	¿Existe un sitio independiente de las áreas de producción destinado a talleres de mantenimiento y metrología? ¿Se encuentra este sitio limpio y ordenado?	I		
3.14	¿Se almacenan adecuadamente las herramientas y repuestos usados en el mantenimiento de los equipos de producción?	M		
3.15	¿Están las áreas sociales (cafetería, casino y de descanso) separadas de las áreas de producción y almacenamiento de materiales? ¿Se ingresa a dichas áreas con vestimenta	M		

	diferente a la de las áreas productivas?			
3.16	¿La producción se realiza en áreas segregadas con el fin de evitar la contaminación cruzada?	C		
4. SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO				
4.1	¿Tiene un Sistema de ventilación de aire filtrado en las áreas de: Pesaje, muestreo de materias primas, fabricación, envase primario y grafado?	C		
4.1.1	¿Empaque?	I		
4.1.2	¿Bodegas?	I		
4.1.3	¿Laboratorio de Control de calidad fisicoquímicos y/o microbiológicos?	I		
4.2	¿Se dispone de especificaciones de diferenciales de presión entre áreas de producción y en las unidades manejadoras de aire? ¿Se registran durante el proceso?	M		

4.3	¿Se llevan registros de temperatura y humedad en las áreas de producción y almacenes que los requieren?	M		
4.4	¿Los instrumentos de medida de diferenciales de presión, temperatura y humedad relativa disponen de los respectivos certificados de calibración vigente y cubren los rangos de trabajo?	M		
4.5	¿Se tienen procedimientos escritos de mantenimiento preventivos y correctivos de los diferentes sistemas de apoyo crítico (sistemas de ventilación, aire comprimido, agua grado farmacéutico, vapor limpio; así como de los equipos de producción? ¿Se llevan registros?	M		
4.6	¿Hay procedimientos escritos para el manejo de fuera de especificaciones en los sistemas de aire? ¿Cuáles?	M		

4.7	¿Se mide y registra diariamente la eficiencia de los sistemas de ventilación?	M		
4.8	¿Cuáles son los niveles de filtración de las unidades manejadoras que asisten a las áreas limpias?	I		
4.9	Qué tipo de suministro de agua cuenta la empresa: ¿Acueducto? ¿De pozo? ¿Otros?	I		
4.10	¿Posee tanques de almacenamiento de agua potable? ¿Se sanitizan periódicamente? Se llevan registros	M		

Numeral	Aspecto de la inspección	CC*	SÍ	NO
4.11	¿Qué procesos de Purificación del agua utiliza: Desionizada? ¿Destilada? ¿Bidestilada? ¿Por Osmosis Inversa? ¿Otro?	I		

4.12	¿Existen procedimientos documentados de limpieza y sanitización de los tanques de almacenamiento de agua grado farmacéutico?	C		
4.13	¿Se dispone de las especificaciones para cada tipo de calidad de agua usada (Potable, Purificada y WFI); así como los análisis fisicoquímicos, microbiológicos, endotoxinas, y demás, de acuerdo a lo establecido en farmacopeas vigentes oficiales en Colombia? ¿Se cuenta con registros de monitoreo de los anteriores análisis y en caso de resultado fuera de especificaciones se toman las medidas correctivas?	C		
4.14	¿Están debidamente identificados y son adecuados los puntos de muestreo?	M		
4.15	¿Existe un plan de muestreo del	C		

	agua grado farmacéutico que especifique cuándo y cómo tomar las muestras?			
4.16	¿Se hace ensayo de endotoxinas en el agua utilizada por cada fabricación de productos estériles? ¿Se documenta?	C		
4.17	¿Hay procedimientos escritos para la limpieza y desinfección del sistema de obtención de agua grado farmacéutico y de la tubería de conducción del agua utilizada en la fabricación? ¿Con qué frecuencia se realiza? ¿Se documenta apropiadamente?	M		
4.18	¿La ductería del sistema de obtención de agua grado farmacéutico es de material sanitario?	C		
4.19	¿Cuenta con sistemas de desagües y sifones adecuados, suficientemente	M		

	protegidos?			
4.20	¿Tienen pisos con desniveles adecuados hacia el sifón o canal de desagüe?	M		
4.21	¿El diseño del sistema de obtención de agua para inyección, en su proceso final es la destilación o cualquier otro proceso igual o superior que tenga la capacidad efectiva para reducir endotoxinas bacterianas?	C		
4.22	¿Tienen suministro de vapor limpio?	I		
4.22.1	¿Qué tipo de caldera usa?	I		
4.23	¿Se efectúan controles al agua que alimenta la caldera?	M		
4.24	¿En qué se utiliza el vapor limpio?	I		
4.25	¿Se realiza análisis de calidad al condensado tal como prueba de endotoxina con	C		

	una frecuencia mensual?			
4.26	¿El sistema de suministro de aire comprimido, está exento de aceites y se controla la humedad?	C		
4.27	¿Se filtra el aire comprimido y nitrógeno a través de un filtro esterilizador antes de su uso?	C		
4.28	¿Se dispone de los protocolos y reportes de calificación de: instalación, operación y desempeño del sistema de obtención de aire comprimido y nitrógeno? ¿Se realizan monitoreos periódicos fisicoquímicos, y microbiológicos de estos gases y se comprueba su esterilidad, cuando entra en contacto directo con el producto estéril?	M		
5. ÁREA DE ALMACENAMIENTO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE				

PRODUCTO TERMINADO				
5.1	Cuenta con espacios suficientes y están debidamente separados y señalizados: ¿Recepción? ¿Área de cuarentena? ¿Área de almacenamiento? ¿Área de devoluciones? ¿Área de rechazos? ¿Áreas de muestras de retención?	M		
5.2	¿Está restringida la entrada del personal ajeno a los almacenes?	M		
5.3	¿Las materias primas sensibles a temperatura y humedad, luz y oxígeno se almacenan correctamente? ¿Se registran las condiciones de almacenamiento?	C		
5.4	¿Disponen de un sistema de protección adecuado para manejar materiales inflamables? ¿Están debidamente identificados los materiales y	M		

	solventes inflamables?			
5.5	¿Las áreas se encuentran limpias, ordenadas y en buen estado de mantenimiento? ¿Estanterías, Paredes, Pisos, Estibas, Techos, Ventanas, Puertas?	M		
5.6	¿Existe ventilación e iluminación adecuadas?	M		
5.7	¿Está el área protegida del ambiente exterior?	M		
5.8	¿Las materias primas, materiales de envase y empaque y producto terminado se encuentran almacenadas en estanterías separadas de las paredes con espacios suficientes para revisión y aseo? ¿Usan estibas? ¿Está el área protegida del ambiente externo? ¿Se usan sistemas refrigerados en caso de	M		

	requerirlo?			
5.9	¿Se encuentran las materias primas, materiales de envase y empaque y producto terminado identificadas con: ¿Nombre? ¿Código? ¿Número de entrada al almacén? ¿Número de análisis? ¿Fecha de Análisis? ¿Número de lote? ¿Proveedor? ¿Fecha de reanálisis? ¿Cantidad aprobada? ¿Fecha de vencimiento? ¿Número de recipientes? Según corresponda.	M		
5.10	¿Qué sistema utilizan para el manejo de rotación de las materias primas FIFO o FEFO? ¿El mismo se encuentra documentado? ¿Se despachan los productos terminados de acuerdo a su orden de ingreso (el primero que entra el primero que sale)?	M		

5.11	¿Están las materias primas, materiales de envase y empaque y producto terminado localizadas e identificadas de acuerdo al estado de calidad (aprobado, devoluciones, Cuarentena, Rechazado, etc.)?	C		
5.12	¿Cuenta con procedimiento, registro y control de recepción, muestreo, almacenamiento, entrega a producción o almacén aprobación y liberación de materias primas, materiales de envase y empaque y producto terminado?	M		
5.13	¿Cuenta con un sistema de registro y control de inventarios para el manejo de productos terminados?	M		
5.14	¿Cuenta para cada una de las áreas con procedimientos, control y registros de Temperatura y	C		

	Humedad de acuerdo con las materias primas y producto terminado almacenados? ¿Y se registran?			
5.15	¿Utiliza un sistema de rotulación conforme a las normas nacionales para el manejo de las sustancias potencialmente peligrosas?	C		
5.16	¿La sangre o plasma se recibe en recipientes cerrados, previamente limpiados y esterilizados? ¿Son identificados y almacenados adecuadamente?	C		
5.17	¿Cuenta con procedimientos escritos que indiquen cómo actuar en caso de intoxicaciones?	C		
5.18	¿Cuentan con medidas de seguridad para desechar los rótulos de Materias Primas, materiales de envase y empaque y producto	C		

	terminado?					
5.19	¿Se dispone de refrigeradores y/o cuartos fríos para el almacenamiento de los productos que requieren cadena de frío? ¿Se encuentran debidamente calificados y/o con registrador de temperatura?	C				
5.20	¿Se dispone de la validación de cadena de frío de almacenamiento y transporte para los productos que lo requieran?	C				
Numeral	Aspecto de la inspección			CC*	SÍ	NO
6. ÁREA DE DISPENSACIÓN O PESAJE Y ÁREA DE MUESTREO						
6.1	¿Existe un área de pesaje y muestreo debidamente identificada de acuerdo a su estado de limpieza y/o uso y separada físicamente?	C				
6.2	¿Está debidamente iluminada y con un sistema de	M				

	suministro y extracción de aire calificado?			
6.3	¿Existen procedimientos escritos para manejo, limpieza y almacenamiento de utensilios usados en el pesaje o fraccionamiento de materias primas y muestreo?	C		
6.4	¿Se encuentra el área dotada de las balanzas necesarias y con calibración vigente?	C		
6.5	¿Se llevan registros de verificación de la calibración de las balanzas y básculas antes de su uso? ¿Y se cuenta con cronogramas de calibración?	C		
6.6	¿Se realizan estas calibraciones por empresas externas acreditadas, como mínimo una vez al año?	C		
6.7	¿Se dispensa contra la Orden de Producción y	C		

	de acuerdo a los lineamientos establecidos en el procedimiento de dispensación de materias primas? ¿Y el pesaje se verifica por el jefe y/o supervisor del área?			
6.8	¿Se pesan y disponen separadamente cada una de las órdenes de producción de diferentes lotes?	C		
6.9	¿Se transportan y entregan adecuadamente las materias primas dispensadas al área de producción? ¿En recipientes limpios, secos, cerrados e identificados de tal manera que se evite contaminación y confusión?	M		
6.10	¿Utiliza el personal uniformes y elementos de protección adecuados para el pesaje o muestreo de materias primas y material de envase?	M		

6.11	¿Cuenta con un sitio especial para almacenar correctamente materias primas pesadas? ¿Están descritas las precauciones para la dispensación o muestreo de materias primas que requieren cadena de frío?	M		
6.12	Se tienen definidas las cantidades a muestrear de acuerdo a los análisis a realizar?	M		
7. ÁREAS DE PRODUCCIÓN				
7.1	¿Están definidas e identificadas las áreas para cada operación de manufactura?	M		
7.2	¿Se encuentran limpias, sanitizadas y ordenadas?	M		
7.3	¿Dispone de áreas destinadas para: ¿Almacenamiento productos en proceso? ¿Lavado de utensilios y equipos de producción? ¿Lavado de	M		

	envases primarios ¿purificación y preparación? ¿Envase? ¿Almacenamiento de envases limpios o estériles? ¿Esterilización de envases primarios y materiales de producción? ¿Revisión y Control Óptico? ¿Cuarentena? ¿Almacenamiento de materiales implementos de aseo?			
7.4	¿Todas las instalaciones se diseñan de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control? ¿En lo posible, el diseño de las áreas de grado A y B permite que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior o a través de cámaras?	C		
7.5	¿Todas las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser suaves, impermeables y sin grietas, para reducir al mínimo	M		

	el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación constante de sustancias limpiadoras y desinfectantes, donde sea apropiado?			
7.6	Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, las instalaciones ¿cuentan con un mínimo número de repisas, estantes, anaqueles y equipos que sean de fácil limpieza? ¿Las puertas están construidas de tal forma que sus superficies puedan limpiarse fácilmente'? NOTA: No deben existir puertas corredizas en áreas grado A, B y C ni materiales de maderas en áreas clasificadas.	M		
7.7	En caso de existir ciellorrasos falsos, ¿estos están cerrados herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del	M		

	espacio libre?			
7.8	¿Se evita la instalación de sumideros y drenajes, o bien, se excluyen de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas? Donde haya necesidad de instalarlos, ¿se diseñan, ubican y mantienen de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; cuentan con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el sobre flujo? ¿Todo canal ubicado sobre el piso es de tipo abierto y de fácil limpieza, y está conectado con drenajes que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos?	M		
7.9	Los vestieres destinados al cambio de vestimenta ¿están diseñados como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas de dicho	M		

	cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de las ropas de protección con microbios y partículas? ¿Dichas esclusas se limpian eficientemente con descargas de aire filtrado? ¿Las instalaciones para el lavado de las manos están ubicadas solamente en las salas de cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos?			
7.10	Las esclusas no abren simultáneamente. ¿Se cuenta con un sistema de cierre interbloqueo para evitar apertura de más de una puerta a la vez en áreas críticas?	C		
7.11	¿Se mantiene una presión de aire positiva con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su	C		

	limpieza efectiva con descargas del mismo? Nota: Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materiales tales como los patogénicos, altamente tóxicos o materiales virales o bacterianos vivos.			
7.12	¿Se demuestra que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación? ¿Se tiene especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas u operaciones que generan partículas, hacia un área de mayor riesgo para los productos?	C		
7.13	¿Entre una y otra área donde la diferencia de presión de aire es importante (por	C		

	ejemplo, fabricación y llenado), cuentan con instrumento indicador de presión, y los diferenciales de presión son registrados regularmente?			
7.14	Si se dispone de una correa transportadora, ¿no se permite que pase a través de una partición colocada entre un área de grado B y un área de procesado de menor grado de clasificación o la misma se somete a esterilización continua?	M		
7.15	¿Se disponen de equipos para esterilización de uniformes y materiales de producción que garanticen eficientemente la esterilización ya sea por medio de vapor, calor seco u otros métodos? ¿Están validados los métodos de esterilización para cada una de las cargas usadas?	C		
7.16	¿Todos los elementos que entran en contacto directo	C		

	con el producto y que pueden ser fuente de contaminación son esterilizados previos a su uso?			
7.17	¿Las cañerías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación, y otros servicios están diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza?	C		

Numeral	Aspecto de la inspección	CC*	SÍ	NO
7.18	Siempre que sea posible, ¿el montaje de los equipos y el mantenimiento de los mismos es tal que las operaciones de mantenimiento y reparaciones, puedan llevarse a cabo fuera del área aséptica? ¿Si los equipos que necesitan ser desmantelados para su mantenimiento se esterilizan nuevamente después del ensamblaje, si esto es viable?	M		
7.19	Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área aséptica, ¿Se emplean instrumentos y herramientas desinfectadas y/o esterilizadas, y el área es sanitizada nuevamente?	M		

7.20	¿Los equipos críticos de producción (hornos, túneles de despirogenización, esterilizadores, autoclave, envasadora y liofilizador) cuentan con calificación de instalación, operación, desempeño? los demás equipos de producción cuentan con la calificación de instalación y operación y protocolos y cronogramas para la calificación de desempeño?	C		
7.21	¿La(s) planta(s) de tratamiento de agua(n) esta(n) diseñada(s), construida(s) y mantenida(s) de tal forma que se asegure la producción confiable y de calidad apropiada?	M		
7.22	¿Se procesa cada vez una orden de producción por producto?	C		
7.23	¿Antes de comenzar un proceso unitario de fabricación, se verifica si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos o materiales correspondientes al proceso anterior, que ya no se requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos están limpios y esterilizados, cuando se requiera y preparados para el uso? ¿Dicha verificación y/o despeje de línea se registra?	M		
7.24	Durante el proceso y en el momento en que se lleva a cabo cada acción, se registran los datos indicados a continuación: a) El nombre del producto. b) El número del lote que se está fabricando. c) Fechas y horas de inicio de las	M		

	etapas intermedias importantes, y de la finalización de la producción. d) El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción. e) Las iniciales del (los) operador (es) de las diversas etapas más importantes de la producción y, cuando corresponda, de la (s) persona (s) que verificó (verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso por ejemplo). f) El número de lote y/o número de análisis de control, y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado). g) Cualquier operación o hecho relacionados con el procesado y los equipos utilizados. h) Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya efectuado, como también los resultados obtenidos. i) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado. j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra. k) Ajuste de cantidades a fraccionar acorde a la potencia.			
--	---	--	--	--

	Una vez completado el procesado, dicho registro ¿es firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado?			
7.25	¿La producción de antivenenos se lleva a cabo en áreas limpias? ¿El ingreso a las cuales se efectúa a través de cierres de aire herméticos, tanto para el personal como para los materiales?	C		
7.26	¿Las diversas operaciones de preparación de componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado y esterilización, se llevan a cabo en zonas separadas dentro del área limpia?	M		
7.27	Existen instrucciones escritas para el lavado, esterilización y/o despirogenización de materiales que ingresan al área limpia: ¿Uniformes? ¿Materiales de envase primario? ¿Componentes del sistema de filtración (carcasas y mangueras) y demás que entren en contacto con producto estéril? ¿Herramientas? ¿Otros?	M		
7.28	¿Los materiales descargados de las autoclaves u hornos son transportados de manera que conserven su calidad de estériles hasta llegar al área grado A? ¿Como por ejemplo el uso de triple envoltorio para los materiales esterilizados por autoclave?	C		
7.29	¿Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles se clasifican según las características exigidas de aire, en grados A, B, C, y D?	C		

	¿La calificación de las áreas limpias cumplen con las siguientes especificaciones del conteo de partículas no viables y viables?:	C		
--	---	---	--	--

	Grado	Máximo N° de partículas permitidas por m3(a)	Muestreo de aire (UFC/m3) (a)	Sedimentación en placas de diámetro 90 mm (CFU/4h) (b) (c)		
		0.5-5 um	> 5 um			
	A (Estación de trabajo de corriente de aire laminar)	3.520	20	< 1	< 1	
	B	3.520	29	10	5	
	C	352000	2.900	100	50	
	D	3.520.000	29.000	200	100	

Grado

**Placas de contacto
(diámetro 55 mm)**

**Guantes (5
dedos)**

	(UFC/placa) (b)	(UFC/guante) (b)	
A	< 1	< 1	
B	5	5	
C	25	-	
D	50	-	

	a) El estado "en reposo" es la condición donde la instalación está completa con el equipo instalado y operando acorde a las condiciones establecidas por el laboratorio y el proveedor, pero sin personal presente. b) El estado "en operación" es la condición en donde la instalación funciona en modo operativo definido y con el número de personal especificado presente. Las áreas y los sistemas de			
--	--	--	--	--

	control ambiental asociados deben ser diseñados para alcanzar tanto las condiciones "en reposo" como "en operación". c) Las placas de sedimentación deben ser expuestas mínimo 4 horas y se debe cubrir todo el proceso aséptico. d) La metodología dada para la obtención del número máximo de partículas permitido debe realizarse de acuerdo con la norma ISO 14644.			
7.31	¿Los sistemas de corriente de aire laminar suministran una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0.30 m/s para la corriente vertical y de aproximadamente 0.45 m/s para la corriente horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado?	C		
7.32	Para alcanzar los grados de aire B y C ¿el número de	C		

	cambios de aire es generalmente más alto que 20 por hora en un área con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire particulado de alta eficacia (HEPA)? ¿El diferencial de presión entre áreas productivas críticas es mayor a 5 Pascales?			
7.33	¿En la calificación del sistema de ventilación se realiza los siguientes ensayos: conteo de partículas no viables en reposo, cambios de aire por hora, tiempos de recuperación e integridad de filtros HEPA?	C		
7.34	¿Qué tipo de esterilización utiliza para los envases primarios? Calor seco, calor húmedo, óxido de etileno, radiación otro ¿cuál?	C		
7.35	¿Se valida cada uno de los procesos de esterilización?	I		
7.36	¿Están las áreas suficientemente iluminadas, con	C		

	presión, temperatura y humedad relativa adecuadas?			
7.37	¿Se identifican riesgos de contaminación cruzada? ¿Se toman medidas para evitarla?	C		
7.38	¿Se garantizan las condiciones asépticas durante el proceso productivo cuando el producto está expuesto?	C		
8. FRACCIONAMIENTO Y PURIFICACIÓN				
8.1	¿Se dispone de áreas, equipos y protocolos para realizar la separación de plasma? ¿Los registros permiten la trazabilidad en el Batch Record del producto?	M		
8.2	¿Se realizan análisis al plasma: antes del sangrado y al pool del plasma?, ¿Se incluyen pruebas como concentración de proteínas, ensayo de carga biológica, potencia de neutralización, contenido de	C		

	proteínas, perfiles de corridas en SDS-PAGE o perfiles cromatográficos de tamaño o exclusión molecular? ¿Se tienen especificaciones? ¿Se registran dichos análisis?			
8.3	¿Se cuentan con procedimientos estandarizados de purificación de plasma para la obtención de inmunoglobulinas?	C		
8.4	¿Se tienen registros en el Batch Record?	C		
8.5	¿El proceso de purificación se encuentra estandarizado?	C		
8.6	¿Se realizan controles en proceso? ¿Se documentan?	C		
9. PROCESO Y FORMULACIÓN				
9.1	¿La formulación corresponde a la fórmula maestra aprobada?	C		
9.2	De ser necesario ¿se realiza ajuste de potencia durante el	C		

	proceso y formulación?			
9.3	¿Todas las soluciones utilizadas en formulación pasan por un filtro que retiene microorganismos?	C		
9.4	¿Se identifican adecuadamente las áreas de acuerdo al proceso, lote, nombre del producto etc.?	M		
9.5	¿Se identifican los materiales estériles para diferenciarlos de los no estériles?	C		
9.6	¿Se tienen órdenes de Producción e instrucciones de manufactura para cada lote de producto?	C		
9.7	¿Se tienen procedimientos para la manufactura de antivenenos a partir de plasmas polivalentes o monovalentes?	C		
9.8	Durante todas las etapas del proceso ¿se adoptan precauciones para			

	reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización?			
9.9	¿Las áreas de todos los procesos de producción de antivenenos están separadas o segregadas del resto de productos que se fabriquen en la empresa, entendiéndose por tal, instalaciones físicas independientes de otras áreas de producción, incluidos equipos, sistemas y manejo de aire independiente, esclusas, acceso de personal y de materiales independientes, manejo de vestimenta y entrenamiento apropiado que incluya normas, procedimientos y precauciones a tomar para el personal que ingresa en dichas áreas, con el fin de evitar riesgos de contaminación desde y hacia dichas áreas?	C		
9.10	¿Se dispone de protocolos y reportes de realización de	C		

	simulación de proceso aséptico (llenado de medios estériles)? Se realiza como mínimo anualmente su evaluación y siempre que tenga que efectuarse una comprobación como resultado de cambios significativos en el proceso de producción, instalaciones, equipos etc.?			
9.11	¿Se simulan lo más fielmente posible las operaciones reales, teniendo en cuenta factores tales como: complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando, tiempo de duración entre otros (para procesos como liofilización, adiciones asépticas y otras, son simuladas de tal forma que no se afecten las propiedades del medio nutritivo)?	C		
9.12	¿Es posible que en el(los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de	C		

	microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado?			
9.13	¿Se incluye un número suficiente de unidades de producción para que se tenga un alto grado de seguridad, que de existir, podrían ser detectados aún los niveles bajos de contaminación? ¿Toda contaminación es investigada? Nota: Se recomienda un mínimo de 3.000 unidades o el tamaño real del lote de producción en cada llenado de medio de cultivo. Se procura llegar al nivel cero de crecimiento, considerando inaceptable cualquier cifra superior a 0.1% de unidades contaminadas.	C		
9.14	¿Se verifica que la simulación de llenados de medios no incida negativamente en el proceso?	C		

9.15	¿Las actividades efectuadas en áreas estériles se reducen al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal es metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y organismos por efecto de la actividad demasiado vigorosa?	C		
9.16	¿Se controlan regularmente los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar? ¿Mantienen registros de los resultados obtenidos y de las medidas	C		

	adoptadas?			
9.17	¿Se toman precauciones para reducir al mínimo la contaminación microbiológica "carga biológica" del granel y es verificada antes de la filtración esterilizante? Nota: El fabricante debe garantizar la esterilidad del producto terminado.	I		
9.18	¿El intervalo entre el lavado, el secado y la esterilización de los componentes, recipientes y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, son lo más breves posibles, y se someten a un límite de tiempo acorde con las condiciones de almacenamiento comprobadas?	C		

Numeral	Aspecto de la inspección	CC*	SÍ	NO
9.19	¿Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto se pasa a	C		

	través de un filtro esterilizador? y es comprobada dicha esterilización?			
9.20	¿Todos los componentes, recipientes de productos a granel y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos, se esterilizan y de ser posible se introducen a dichas áreas a través de esterilizadores de doble puerta Incrustados en la pared o utilizan el envoltorio triple por ejemplo?	C		
9.21	¿Siempre que sea posible, se evita cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos? Cuando haya que efectuar alguna desviación, ¿esta es aprobada por escrito por la persona designada, con participación del departamento de control de calidad, cuando sea apropiado?	C		
9.22	¿No se llevan a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente en la misma área, a	C		

	menos que no haya riesgo alguno de confusión o contaminación cruzada?			
9.23	¿El etiquetado se efectúa lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre? ¿Si se demora el etiquetado, se adoptan medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado?	M		
9.24	¿Se verifica si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de caducidad, por ejemplo), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado, y esa verificación se registra? Si la impresión se efectúa manualmente, ¿se verifica a intervalos regulares?	C		
9.25	Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de	C		

	envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho se ¿investiga hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos?			
9.26	¿Los registros de producción y control son examinados, y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, se somete una investigación completa? ¿Esta investigación, si es preciso, debe extenderse a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el efecto o la discrepancia? ¿La investigación efectuada se registra por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento?	C		
10. CONTROLES EN PROCESO				
10.1	¿Se dispone de procedimientos escritos de los controles en proceso para cada etapa de fabricación (Pesaje, producción,	C		

	envase, filtración, esterilización, despirogenización, liofilización, y acondicionamiento secundario) en el que se establezca: responsables, frecuencia, cantidades a muestrear, especificaciones etc.? ¿Se registran?			
10.2	¿Los equipos y/o instrumentos usados en los controles en proceso cuentan con certificados con calibración vigente y/o calificación? ¿Se dispone de cronograma de calibración?	C		
10.3	¿Se verifican los atributos de calidad durante el proceso de codificado? ¿Quedan registros en el Batch Record?	C		
10.4	¿Se realiza control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables?	M		
11. ESTERILIZACIÓN				
11.1	¿Qué tipo de esterilización se realiza al producto? filtración	I		

	esterilizante y subsiguiente llenado aséptico? ¿Otra cuál?			
11.2	Todos los procedimientos de esterilización ¿están validados? El método de esterilización es conforme a lo autorizado para su fabricación y comercialización?	C		
11.3	¿Antes de aprobar un método de esterilización, se demuestra que es adecuado para los materiales en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada? ¿Este trabajo de verificación se repite a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, también cuando se han introducido modificaciones importantes en los equipos o en la carga. ¿Así mismo, se mantienen registros de los resultados obtenidos?	C		
11.4	¿Los indicadores biológicos son considerados	C		

	solamente como factores adicionales para el control de la esterilización? ¿En caso de que se utilicen, se toman precauciones estrictas para evitar que sean causa de contaminación microbiana? ¿Son almacenados y usados de conformidad con las instrucciones del fabricante, y su desempeño es verificado mediante controles positivos?			
11.5	¿Se cuenta con un medio inequívoco de distinguir los productos y materiales que han sido esterilizados de los que no lo han sido? ¿Cada canasta, bandeja, u otro tipo de transportador se etiqueta claramente con el nombre del material, el número del lote y una indicación de si ha sido o no esterilizado? ¿Son usados indicadores tales como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) o material ha sido sometido o no a un proceso de esterilización?	C		
12. ESTERILIZACIÓN TÉRMICA				

12.1	¿Cada ciclo de esterilización térmica es registrado mediante equipos apropiados, y con la debida precisión, como por ejemplo en una tabla de tiempo/temperatura con una escala de tamaño adecuado impresa del instrumento? ¿Se incluyen dentro del batch record?	C		
12.2	¿La temperatura es registrada mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación? preferiblemente ¿la temperatura es verificada, comparándola con otra temperatura tomada mediante otra sonda independiente colocada en la misma posición?	C		
12.3	¿La mencionada tabla de tiempo/ temperatura impresa del instrumento de medida, o bien una fotocopia de la misma, forma parte del registro del lote? ¿Son empleados también indicadores	C		

	químicos o biológicos, pero estos no reemplazan los controles efectuados por medios físicos?			
12.4	¿Dejan transcurrir suficiente tiempo para que toda la carga alcance la temperatura requerida antes de empezar a medir el tiempo de esterilización? ¿Para cada tipo de carga determinan dicho tiempo?	C		
12.5	¿Luego de la fase de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, toman precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento? ¿Todo líquido o gas de enfriamiento que toma contacto con el producto se esteriliza, a menos que pueda demostrarse que no se autorizaría el uso de un recipiente con fugas?	C		
13. ESTERILIZACIÓN CON CALOR HÚMEDO				
13.1	¿La esterilización con calor húmedo es utilizada solamente para	C		

	materiales que puedan mojarse y para soluciones acuosas? ¿Para controlar este proceso se tiene en cuenta tanto la temperatura como la presión? ¿La lectura es comparada regularmente con el registrador de la tabla durante el período de esterilización? Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, ¿se verifica que sea necesario registrar también la temperatura en esta posición, durante todo el período de esterilización? Cuando forma parte del ciclo una fase al vacío, ¿se efectúan controles regulares para verificar si la cámara pierde presión (prueba de fugas)?			
13.2	¿Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, se envuelven en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización?	C		

	¿Todas las partes de la carga están en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido?			
14. ESTERILIZACIÓN EN CALOR SECO				
14.1	Cuando se emplea el proceso de esterilización en calor seco, ¿el aire circula dentro de la cámara y mantiene una presión positiva, para impedir la entrada de aire no estéril? ¿El aire suministrado es pasado por un filtro que retenga microorganismos y es calificado bajo todos los parámetros aire grado B? ¿Se califica regularmente (anualmente como mínimo)?	C		
14.2	Si el proceso de esterilización con calor seco tiene por objeto también la eliminación de pirógenos, ¿como parte de la comprobación se efectúan pruebas de impugnación empleando endotoxinas?	C		

15. ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN		
15.1	¿Utilizan la esterilización por radiación? ¿Esta se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor únicamente? ¿Se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto ha sido confirmada experimentalmente?	C
15.2	Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente, ¿el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan las normas de la sección y que el proceso de esterilización sea validado? ¿Se especifican las responsabilidades del operador de la planta de radiación (de emplear la dosis correcta, por ejemplo)?	C
15.3	¿La dosis de radiación es medida durante el procedimiento de radiación? ¿Se emplean dosímetros que sean	C

	independientes de la tasa de radiación, que indiquen una medida cuantitativa de las dosis recibidas por el producto mismo?			
15.4	¿Los dosímetros se insertan en la carga en número adecuado, y suficientemente cercanos unos a otros para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento? Cuando se trata de dosímetros plásticos, ¿se emplean dentro del tiempo límite después de su calibración?	C		
15.5	¿Se verifican las absorbancias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación? ¿Los indicadores biológicos se emplean solamente como un control adicional?	C		
15.6	¿Los discos de colores sensibles a la radiación se usan para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no? ¿Dichos discos no se toman como indicadores de decisión final de	C		

	una esterilización adecuada?			
15.7	¿La información obtenida forma parte del registro del lote?	C		
15.8	¿En los procedimientos de validación se aseguran que se tengan en cuenta debidamente los efectos de las variaciones en la densidad de los envases?	C		
15.9	¿Los materiales se manipulan de tal forma que se evite la confusión entre los materiales que han sido irradiados y los que no? ¿Cada recipiente cuenta con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación?	C		
15.10	¿La dosis total de radiación se administra dentro de un lapso preestablecido?	C		
16. ESTERILIZACIÓN POR ÓXIDO DE ETILENO				
16.1	¿El óxido de etileno se utiliza únicamente cuando ningún otro método	C		

	es viable? ¿Durante el procedimiento de validación se demuestra que el gas no surte ningún efecto nocivo para el material y/o producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material? ¿Dichos límites son incorporados a las especificaciones?			
16.2	Es esencial el contacto entre el gas y las superficies a esterilizar; ¿se toman precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar envueltos en materiales tales como cristales o proteína seca? ¿Se verifica que la naturaleza y cantidad de los materiales de envasado no influyen significativamente en el proceso?	C		
16.3	¿Antes de su exposición al gas, se establece un equilibrio entre los materiales, la	C		

	humedad y temperatura requeridos por el proceso? ¿El tiempo empleado en esta operación se considera en relación con la necesidad de reducir al mínimo posible el tiempo transcurrido antes de la esterilización?			
16.4	¿Cada ciclo de esterilización es controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de piezas de prueba en toda la carga? ¿La información obtenida por este medio se hace parte integra el registro del lote?	C		
16.5	¿Los indicadores biológicos son almacenados y usados de conformidad con las instrucciones del fabricante, y su desempeño es verificado mediante controles positivos?	C		
16.6	¿Para cada ciclo de esterilización se mantienen registros del tiempo empleado para completar el ciclo, de la presión, de la temperatura, y de la humedad dentro	C		

	de la cámara durante el proceso, como también de la concentración de gas? ¿La presión y la temperatura se registran en una tabla durante todo el ciclo? ¿Estos datos forman parte del registro del lote?			
16.7	¿Después de la esterilización, la carga es almacenada en forma controlada y con la debida ventilación, para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido? ¿Este proceso se comprueba?	C		
17. ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN DE PRODUCTO				
17.1	¿Se verifica que los productos pueden ser esterilizados en el recipiente final, preferiblemente por esterilización térmica? Cuando tal caso no sea posible, ¿las soluciones son filtradas a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal 0.22 micras (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de	C		

	microorganismos, y cargados en recipientes previamente esterilizados?			
17.2	Debido a los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, ¿emplea un filtro de doble capa de filtración o efectúa una segunda filtración con otro filtro retenedor de microorganismos, inmediatamente antes del llenado?	I		
17.3	¿No se emplean filtros que desprendan fibras? ¿El uso de filtros que contienen asbesto se descarta totalmente?	C		
17.4	¿Se controla la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbuja después de cada uso?	C		
17.5	¿Los filtros esterilizantes son usados y descartados posteriormente?	C		

18. ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES				
18.1	¿Los recipientes son cerrados garantizando su hermeticidad? ¿Se verifica la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados?	C		

Numeral	Aspecto de la inspección	CC*	SÍ	NO
18.2	¿Los recipientes cerrados herméticamente al vacío se verifican mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado?	C		
18.3	¿Los recipientes llenos del antiveneno se inspeccionan individualmente? Si la inspección es visual, ¿se efectúa bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación? ¿Los inspectores se someten a	C		

	controles regulares de visión, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones se tienen descansos frecuentes? Si se utilizan otros métodos de inspección, ¿estos se comprueban y los aparatos empleados se controlan a intervalos regulares?			
19. EQUIPOS				
19.1	¿La instalación de los equipos se hace de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo?	C		
19.2	¿Los equipos de producción no presentan riesgos para los productos? ¿Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no son reactivas, aditivas, ni absorbentes, hasta tal punto de que puedan influir en la calidad del producto?	C		
19.3	¿Siempre que sea posible, los equipos defectuosos son eliminados de las	M		

	áreas de producción y control de la calidad, o al menos identificados claramente como tales?			
19.4	¿Existen procedimientos escritos sobre cambios, limpieza y mantenimiento de: Filtros del sistema de ventilación, filtros de equipos y de los filtros usados en producción? ¿Se registran?	C		
19.5	¿Los equipos son de material adecuado y las partes que están en contacto con el producto pueden desarmarse y limpiarse completamente? ¿Pueden esterilizarse?	M		
19.6	¿Están los equipos debidamente identificados según el estado de limpieza en que se encuentran?	M		
19.7	¿Los equipos y materiales son de uso exclusivo para el área?	C		
19.8	¿Están los equipos debidamente identificados con el	M		

	nombre del producto que se está elaborando?			
19.9	¿Se realizan controles microbiológicos periódicamente a la superficie de los equipos? ¿Se registran los resultados? ¿Se tienen definidas las especificaciones y los puntos de muestreo?	C		
19.10	¿Se dispone de reportes de calificación de instalación, operación y desempeño de los sistemas de flujo laminar? ¿Incluye: integridad de filtros, conteo de partículas viables y no viables, laminaridad de flujo de aire y calibración de instrumentos? ¿Anualmente como mínimo?	C		
19.11	¿Se dispone de los respectivos procedimientos, de manejo, limpieza, esterilización y mantenimiento de cada uno de los equipos?	M		
19.12	¿Se encuentra validado el proceso de limpieza de los	M		

	frascos viales?			
20. DOCUMENTACIÓN				
20.1	¿Se dispone de un procedimiento de buenas prácticas de documentación y registros?	M		
20.2	¿Existe un procedimiento para la preparación, la revisión y actualización periódica de los procedimientos escritos?	C		
20.3	¿Retiran los procedimientos escritos no vigentes?	M		
20.4	¿Cada procedimiento escrito se encuentra debidamente codificado, lleva la fecha de emisión y vigencia, nombre, firma y cargo de la(s) persona(s) responsable(s) y autorizada(s) para la elaboración, revisión y aprobación?	C		
20.5	¿Están los procedimientos escritos debidamente ubicados a disposición del	C		

	personal que lo requiera?			
20.6	¿El personal conoce los procedimientos escritos de su competencia?	C		
20.7	¿Están estos procedimientos escritos en un lenguaje claro y concreto para su fácil comprensión?	M		
20.8	¿La empresa verifica que las personas pertinentes conozcan y entiendan los procedimientos escritos? ¿Se dejan registros?	C		
20.9	¿Son claros y legibles los originales y copias?	C		
20.10	¿Se tiene un listado maestro de Procedimientos Estándar de Operación que indique la vigencia y fecha de emisión?	M		
20.11	¿Realizan control de la distribución de documentos garantizando que no haya para consulta documentos	M		

	obsoletos?			
20.12	¿Los documentos externos que están involucrados en mantenimiento, validaciones, calificaciones calibraciones y análisis realizados por terceros u otros considerados técnicos cuentan con la verificación y aprobación de personal técnico involucrado?	M		
21. ETIQUETAS Y EMPAQUES				
21.1	¿Existen criterios definidos escritos para el muestreo y la clasificación de defectos en las etiquetas y empaques?	M		
21.2	¿Existen las especificaciones y sus tolerancias escritas para la aceptación o rechazo de las etiquetas y empaques?	C		
21.3	¿Se documentan los resultados obtenidos en los controles realizados a las etiquetas y empaques?	M		

21.4	¿Se registran las entradas de empaques y etiquetas, anotando la procedencia de la cantidad recibida y la fecha de recibo?	M		
21.5	¿Se cierran, sellan e identifican debidamente los componentes que han sido muestreados?	M		
22. MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ENVASE PRIMARIO				
22.1	¿Existen procedimientos escritos para la clasificación de los defectos de material de envase y empaque primario?	C		
22.2	¿Existe un registro de proveedores de materias primas debidamente clasificados y calificados?	M		
22.3	¿Tienen escritas las especificaciones y procedimientos oficiales o propios para la adquisición y análisis de materias primas?	M		

22.4	¿Se cierran, sellan e identifican debidamente los componentes que han sido muestreados?	C		
22.5	¿Se documentan y archivan adecuadamente los resultados de los ensayos?	M		
22.6	¿Existe un inventario actualizado y completo de todas las materias primas y materiales?	M		
23. CONTROL DE CALIDAD				
23.1	¿El laboratorio de control de calidad es independiente en sus instalaciones físicas, de las demás áreas de la planta?	I		
23.2	¿Existen dentro de esta área los equipos e implementos de seguridad necesarios: extintores, campanas de extracción, duchas de ojos, gafas de seguridad, máscaras de seguridad?	M		

23.3	¿El personal de Control de Calidad siempre utiliza estos implementos de seguridad?	C				
Numeral	Aspecto de la inspección	CC*	SÍ	NO		
23.4	¿Las condiciones de seguridad en el trabajo son aceptables?	C				
23.5	¿El Laboratorio de Control de Calidad está bajo la responsabilidad de un Químico Farmacéutico?	C				
23.6	¿El Jefe de Control de Calidad tiene autonomía en sus decisiones?	C				
23.7	¿El personal de control de calidad recibe capacitación periódica? ¿Se documenta?	C				
23.8	¿Se tienen instalaciones y equipos calificados para la realización de los análisis fisicoquímicos, microbiólogo, biología molecular, esterilidad y endotoxinas de materias primas, materiales y producto terminado? O ¿se	C				

	tiene informes de calificación de instalación y operación, así como protocolo con cronograma de cumplimiento para la calificación de desempeño hasta la renovación de la certificación?			
23.9	¿Se disponen de áreas para el almacenamiento de muestras de retención de materias primas, patrones de referencia, reactivos, cepas, medios de cultivos? ¿Se llevan registro de las condiciones ambientales?	C		
23.10	¿Las muestras de retención de materiales son suficientes para permitir al menos dos análisis completos? ¿Las muestras de retención de producto terminado son suficientes para permitir al menos un nuevo análisis completo y otro análisis que permita garantizar la calidad?	M		
23.11	¿Se dispone de especificaciones y procedimientos para el análisis de: Materias primas,	C		

	Material de Envase y Empaque, Producto en Proceso (cuando se requiera), Producto a Granel y Producto terminado? ¿Se tienen en cuenta estas especificaciones? ¿Se tiene en cuenta lo establecido para productos estériles de acuerdo con las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia?			
23.12	¿Utilizan patrones primarios o secundarios?	C		
23.13	¿Se disponen de los procedimientos para: muestreo de materias primas, material de envase y empaque, producto a granel, producto terminado, agua, aire, esterilidad, endotoxinas, etc. ¿Se aplican estos procedimientos? ¿Se registran?	C		
23.14	¿Se cuenta con procedimiento para el manejo de equipos de análisis y su programa de calibración? ¿Se registran estos procedimientos?	C		

23.15	¿Se tienen establecidas las especificaciones del título de neutralización del plasma como materia prima para conformar el material de partida?	M		
23.16	¿Cuentan con certificados de calidad de los venenos usados para la inmunización de los animales, ya sea como material para evaluación o para el desarrollo de preparaciones referencia?	M		
23.17	¿Cuenta con registros de control de calidad para los venenos y los sueros extraídos de animales?	M		
23.18	¿Se realizan los controles de calidad al producto a granel y producto terminado como: neutralización (ED50), concentración de proteína, pureza, determinación de contaminantes, prueba de pirógenos, prueba de esterilidad, concentración de excipientes, osmolaridad, pH, determinación de	C		

	trazas de agentes usados en manufactura, inocuidad, partículas subvisibles y visibles, perfiles de corridas en SDS-PAGE o perfiles cromatográficos de tamaño o exclusión molecular, contenido de humedad (cuando aplique) y tiempo de reconstitución (cuando aplique)?			
23.19	¿En la prueba de esterilidad de producto incluyen no solo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote consideradas como más expuestas al riesgo de contaminación, como por ejemplo: a) En el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se incluyen las provenientes de recipientes llenados al inicio, medio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante del trabajo?	M		
23.20	¿La prueba de esterilidad a la que somete el producto es considerada solo	C		

	como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad? ¿Y solo se interpreta como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes?			
23.21	¿Cuentan con procedimientos y registran los controles de calidad específicos a los lotes de veneno como: concentración de proteína, evaluación de la actividad bioquímica, actividad biológica, perfiles de corridas en SDS-PAGE o perfiles cromatográficos de tamaño o exclusión molecular, entre otros?	C		
23.22	¿Se realiza análisis de los títulos neutralizantes del antiveneno? ¿Se realizan al plasma?	C		
23.23	¿Se disponen de procedimientos para el Manejo de equipos de análisis y de su programa de calibración?	C		

23.24	¿Se cuentan con procedimientos para el Manejo de reactivos, patrones de referencia y muestras de retención?	C		
23.25	¿Se lleva trazabilidad de todos los datos y resultados de los ensayos analíticos realizados?	C		
23.26	¿Firman todos los resultados las personas responsables (quien los efectuó, quien los revisó y quien los aprobó)?	M		
23.27	¿Se encuentran debidamente rotulados los recipientes de las soluciones reactivos y los patrones de referencia?	C		
23.28	¿Se recopilan y revisan los documentos de la historia del lote por parte de la persona autorizada?	C		
23.29	¿Cada lote solamente es liberado por la persona autorizada?	C		

23.30	¿Se cuenta con procedimientos escritos que indiquen las medidas que son aplicadas cuando hay resultados fuera de especificaciones y su investigación?	C		
23.31	¿Existen procedimientos escritos que aseguren que los lotes han sido aprobados por Control de Calidad?	C		
24. VALIDACIONES				
24.1	¿Se dispone del plan maestro de validaciones el cual incluye objetivos, responsables, tipos de validaciones por realizar (prospectivas o concurrentes) y da alcance a los procesos de validación de: limpieza, técnicas analíticas, procesos de fabricación de antivenenos, sistemas de apoyo crítico, etc.; así mismo establece los controles de cambios por realizar y la evaluación del estado validado?	C		
24.2	¿Se dispone de validaciones de los	C		

	sistemas de apoyo crítico?			
24.3	¿Cuentan con validaciones de procesos y metodologías analíticas? O ¿en su defecto, protocolos y cronogramas de cumplimiento por ser verificados en la renovación de la certificación?			
24.4	¿Los procesos de importancia crítica se validan: Prospectiva y/o Concurrentemente?	I		
24.5	¿Se registra y se valida toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o reproducibilidad del proceso?	M		
24.6	¿Se tienen registrados, evaluados y archivados los resultados de las validaciones realizadas?	C		

Numeral	Aspecto de la inspección	CC*	SÍ	NO
	25. VALIDACIÓN DE PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO			
24.1	Existen procedimientos escritos y registros de validación cuando se usan los siguientes procesos:			
24.1.1	¿Esterilización por calor seco?	C		
24.1.2	¿Esterilización por vapor?	C		
24.1.3	¿Esterilización por óxido de etileno?	C		
24.1.4	¿Esterilización por radiaciones?	C		
24.2	¿Existe procedimiento escrito y registros de validación de los procesos de llenado aséptico?	C		
26. ESTABILIDAD				
26.1	¿Existen procedimientos escritos para definir las	C		

	características de estabilidad de los antivenenos?			
26.2	¿Existen condiciones especiales de almacenamiento para las muestras de retención? ¿Son adecuadas estas condiciones? ¿Se registran?	C		
26.3	¿Se lleva un registro apropiado de las condiciones de humedad relativa y temperatura de esta área de almacenamiento?	C		
26.4	¿Se dispone de protocolos y registro para el desarrollo de las pruebas de estabilidad de cada producto?	C		
26.5	¿Existe un procedimiento escrito para establecer la fecha de expiración de los antivenenos?	C		
26.6	¿Cuenta con el área, los equipos, procedimientos y reactivos apropiados para el desarrollo de los estudios de estabilidad?	C		

26.7	¿Existe un contrato apropiado para el desarrollo de estos estudios (si aplica)?	C		
26.8	En caso de presentarse una modificación significativa del proceso de manufactura, de los equipos y de las condiciones del área de fabricación, un reprocesamiento, un cambio de proveedor de materias primas y material de envase, etc., ¿se realizan nuevos estudios de estabilidad?	C		
26.9	¿Se realizan estudios de estabilidad <i>on-going</i> ?	C		
26.10	¿Se documentan apropiadamente estos nuevos estudios?	C		
26.11	¿Se realizan evaluaciones y conclusiones de cada uno de los estudios de estabilidad de producto terminado y producto intermedio, cuando lo	C		

	requiera?			
27. BIOTERIO				
27.1	¿Cuenta con áreas separadas y exclusivas?	C		
27.2	¿Existe un procedimiento escrito para establecer el origen y proveedor de los animales de ensayo? ¿Está documentado?	C		
27.3	¿Existen procedimientos escritos para la limpieza, desinfección y mantenimiento en general del Bioterio?	C		
27.4	¿Se tienen sistemas de ventilación y temperatura adecuados? ¿Se registran las condiciones ambientales?	C		
27.5	¿Se documentan apropiadamente la humedad relativa, la temperatura y el nivel de ruido del Bioterio? ¿Se tienen definidas sus especificaciones?	C		

27.6	¿Existen procedimientos escritos para la inspección de los animales en cuanto a salud, peso, alimentación y periodo de descanso? ¿Se documenta esta actividad?	C		
28. GARANTÍA DE CALIDAD				
28.1	¿Existe en la empresa un programa de Garantía de Calidad?	C		
28.2	¿Existe una persona responsable del mismo?	C		
28.3	¿Están claramente definidas y escritas las funciones y responsabilidades de Garantía de Calidad?	C		
28.4	¿Reporta directamente a la Gerencia de la Empresa?	C		
28.5	¿Se divulga a todos los niveles de la empresa? ¿Se evalúa su comprensión por parte de todos los	C		

	involucrados?			
28.6	¿Se realizan periódicamente autoinspecciones? ¿Con qué frecuencia?	C		
28.7	¿Existen procedimientos escritos para el desarrollo de las autoinspecciones donde se definan: alcance, responsables, metodología, clasificación de los hallazgos, seguimiento a las acciones correctivas y preventivas derivadas de los hallazgos, tiempos de implementación y su frecuencia? ¿Se registran?	C		
28.8	¿Se implementa la actualización o modificación de los procesos de fabricación y de los procedimientos operativos después de una completa evaluación y aprobación?	C		
29. QUEJAS Y RECLAMOS				
29.1	¿Existe un procedimiento escrito que	M		

	plasmee la política de la empresa para el manejo de quejas y reclamos relacionados con los productos potencialmente defectuosos? ¿Se tiene definido el responsable de atenderlas, investigar la causa y decidir qué medidas se deben tomar? Y si es del caso ¿se considera el retiro del producto del mercado? ¿Se registran?			
29.2	¿Se registran detallada y totalmente todas las decisiones y medidas tomadas como resultado de una queja? ¿Se archivan?	M		
29.3	¿Control de calidad y producción hacen parte de los responsables de su evaluación?	M		
29.4	Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, ¿se tiene en cuenta si otros lotes también tienen que controlarse para definir si han sido afectados por dicho defecto?	M		

29.5	¿Se revisan periódicamente con el fin de evaluar las recurrencias? ¿Se informan a las autoridades sanitarias?	M		
30. RETIRO DE PRODUCTOS DEL MERCADO				
30.1	¿Existe un procedimiento escrito que plasme la política y metodología de la empresa para el retiro de productos del mercado?	C		
30.2	¿Se revisa y se evalúa la eficiencia del Sistema de retiro?	M		
30.3	¿Se registra el desarrollo del proceso de retiro y se redacta un informe sobre el mismo?	M		
30.4	¿Existe un registro que incluya la conciliación entre las cantidades producidas, distribuidas y retiradas del mercado?	M		
30.5	¿Se cuenta con un listado (nombre,	C		

	dirección, teléfono) de las autoridades competentes para dar aviso del retiro de productos del mercado, así como informar el motivo?			
30.6	¿Existe un procedimiento escrito para la destrucción de los productos retirados?	C		
30.7	¿Se lleva un registro de las destrucciones?	M		
31. DEVOLUCIONES				
31.1	¿Cuenta con un área separada para devoluciones y/o reclamos debidamente identificada? ¿Y con acceso restringido?	M		
31.2	¿Se registran y documentan las devoluciones y sus causas?	M		
31.3	¿Cuenta con políticas y procedimientos escritos para el manejo de las devoluciones?	M		

31.4	¿Cuenta con personal responsable para el manejo de las devoluciones y las medidas por tomar?	M		
32. FABRICACIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO				
32.1	¿El contrato de fabricación y análisis de calidad está correctamente definido, acordado y controlado, con el fin de evitar malentendidos que pudieran resultar en un trabajo o análisis de calidad insatisfactoria?	M		
32.2	¿Todos s análisis por contrato, incluyendo cualquier propuesta de cambio en las disposiciones técnicas o de otro tipo, son concordantes con la autorización de comercialización del producto en cuestión?	M		
32.3	¿El contrato permite que el contratante audite las instalaciones del contratista? Se dispone de los	M		

	registros?			
El Contratante				
32.4	¿El contratante posee evidencias de evaluación de la competencia del contratista para llevar a cabo el trabajo o pruebas requeridas, para la aprobación de las actividades del contrato, contractualmente el contratista está obligado a aplicar los principios de control de calidad establecidos por farmacopea y dicho cumplimiento es verificado por el contratante?	C		
32.5	¿Existen evidencias en cuanto a que el contratante provee al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente las operaciones contratadas y cualquier otro requisito legal? ¿Existen soportes en cuanto a que el contratante se asegura de que el contratista esté al tanto de los problemas	M		

	asociados con el producto, trabajo o pruebas que pudieran representar un peligro para las instalaciones, equipo, personal, otros materiales u otros productos?			
El Contratista				
32.6	Durante la evaluación del contratista, ¿el contratante obtiene evidencias de que este cuenta con instalaciones adecuadas, equipos, conocimientos, experiencia y personal competente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo ordenado?	C		
32.7	¿El contratista verifica que el contratante tenga la autorización legal para manufacturar y realizar los análisis de calidad de los antivenenos?	M		
32.8	¿El contratista tiene evidencias en cuanto a la verificación de que los trabajos encomendados al	M		

	contratante son ejecutados por este y no, por otros terceros, y en cuyo caso participa de la evaluación y aprobación del subcontratista y el contrato incluye esta disposición?			
32.9	¿Los acuerdos concertados entre el contratista y subcontratistas aseguran que la información de la manufactura y la información analítica se encuentran disponibles en la misma manera que entre el contratante original y contratista?	M		
32.10	Contractualmente, ¿está definido que el contratista se abstendrá de cualquier actividad que pueda afectar negativamente la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante?	C		
32.11	¿Existe contrato escrito entre el contratante y el contratista en el que se establecen claramente las responsabilidades	C		

	de cada parte?			
32.12	¿El contrato establece el procedimiento de liberación del producto para la venta o emisión del certificado de análisis? ¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o de emitir el certificado de análisis, ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote fue manufacturado y revisado en cumplimiento con los requerimientos de autorización de liberación del producto al mercado o analizado y emitido el certificado de análisis acorde a la metodología de análisis establecida?	C		
32.13	¿Los aspectos técnicos del contrato son elaborados por personal competente en tecnología farmacéutica, análisis y Buenas Prácticas de	M		

	Manufactura?			
32.14	¿Las modalidades de producción y análisis están en concordancia con la autorización de comercialización y de acuerdo entre ambas partes?	M		
32.15	¿El contrato describe el responsable de la compra, el análisis y la liberación de los materiales y la realización de los controles de producción y calidad, incluyendo los controles durante el proceso?	M		
32.16	¿Se encuentran disponibles para el contratante los registros de fabricación, análisis, distribución y las muestras de referencia?	M		

*CC: Criterios de Calificación