

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

INTRODUCCIÓN

Este documento permite verificar en terreno el cumplimiento de los antecedentes solicitados en el formulario F-BIOF 04 y guía para el usuario: Solicitud de Autorización/ Reconocimiento de Centros Biofarmacéuticos para realización de estudios de bioexención para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos, enmarcado dentro la Norma Técnica 131: "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile" (Decreto Exento N° 27/12 y sus modificaciones).

Cada ítem será clasificado de la siguiente manera:

SI	:	Cumple y hay evidencias objetivas
NO	:	No cumple
CP	:	Cumple parcialmente
N.A.	:	No aplica

En caso de que algún ítem no cumpla o se cumple parcialmente, estos deben ser subsanados para otorgar la autorización/ reconocimiento.

INFORMACIÓN GENERAL

N° de referencia	:	
Fecha de la visita	:	
N° Acta	:	
Centro biofarmacéutico (Nombre y dirección)	:	
Alcance de la visita	:	Autorización /Reconocimiento
Inspector ISP 1 (Nombre, rut)	:	
Inspector ISP 2 (Nombre, rut)	:	
Encargado de guiar visita (Nombre/Cargo)	:	
Encargado de guiar visita (Nombre/Cargo)	:	

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

COMENTARIOS:

1. TRANSVERSAL

1.	Instalaciones e infraestructura	Clasificación	Observaciones
1.1	¿El plano de distribución presentado en la solicitud corresponde a lo visto al momento de la visita?		
1.2	¿Ha habido cambios en la ubicación de equipos o instrumentos que requieran una nueva calificación?		
1.3	¿Se cuenta con un generador eléctrico de emergencia? / ¿Se llevan pruebas periódicas de su funcionamiento? Solicitar registros		
1.4	¿Cuenta el centro con salidas de emergencia? ¿Se encuentran despejadas? ¿Se encuentran señalizadas? <i>Verificar funcionamiento y señaléticas</i>		
1.5	¿El establecimiento se observa aseado, ordenado y en buen estado de mantenimiento y conservación?		
Higiene y seguridad		Clasificación	

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

1.6	¿Se cuenta con duchas y lavaojos de emergencia funcionando adecuadamente? (Bitácora de uso/verificación de funcionamiento)		
1.7	¿Cuentan con botiquín de primeros auxilios vigente?		
1.8	¿Cuentan con extintores vigentes?		
1.9	¿Cuenta con un encargado en caso de incendio, terremoto u otra contingencia? verificar en el perfil de cargo.		
1.10	¿El personal cuenta con casilleros?		
1.11	¿Hay instrucciones sobre el uso de vestimentas y en las áreas donde se requiere? ¿Se cumple?		
1.12	¿El personal utiliza vestimenta adecuada, equipo de protección personal según sus actividades y trabaja en condiciones higiénicas?		
Auditorías Internas		Clasificación	Observaciones
1.13	¿Se cuenta con un programa de auditorías internas?		
1.14	¿Presentan evidencia de las auditorías internas realizadas?		
1.15	¿Se les da seguimiento a las desviaciones encontradas en las auditorías internas?		
Seguridad de la Información		Clasificación	Observaciones

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

1.16	¿Cuenta con un sistema para registrar datos que aseguren la integridad, seguridad, conservación, manejo y rastreabilidad que impida su alteración?		
Personal y Capacitación		Clasificación	Observaciones
1.17	¿El responsable de aseguramiento de calidad es independiente en sus funciones?		
1.18	¿Se cumple con el procedimiento de inducción y capacitación del personal nuevo?		
1.19	¿Cuentan con evidencia documentada de la capacitación y calificación del personal para realizar sus actividades?		
1.20	Si se tiene personal nuevo desde la presentación de la solicitud, ¿cumple con el perfil del puesto que ocupa? Chequear con ejemplos, de última contratación.		

COMENTARIOS:

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

2. ETAPA ANALÍTICA

2.	Equipos	Clasificación	Observaciones
2.1	¿Tiene inventario de equipos y programa de mantenimiento preventivo de equipos?		
<p>Antes de aplicar este <i>check list</i> se debe contar con el listado de equipos - Chequear mantenimientos preventivos y/o correctivos de los siguientes equipos – Constatar etiquetas de equipos con registros y bitácoras (si aplica).</p>			
Equipos Revisados		Clasificación	Observaciones
2.2	Disolutor: Calificación Identificación Equipo:		Tipo de muestreo:
2.2	Equipo de solubilidad Identificación Equipo:		
2.4	Equipo preparador de medios Identificación Equipo:		
2.5	Equipo HPLC/Espectrofotómetro Identificación Equipo:		
2.6	pHmetro Identificación Equipo:		
2.7	Balanzas Identificación Equipo:		
2.8	Refrigeradores Identificación Equipo:		

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

2.9	¿El material volumétrico está calibrado?		
2.10	Sistema de agua (mantenimiento) Identificación Equipo:		
2.11	¿Cuenta con instructivos de operación y servicio de equipos e instrumentos accesibles al personal?		
2.12	¿Mantiene registro de las condiciones del área de equipos? Si se requiere condiciones controladas, ¿se cuenta con instrumentos y registros de temperatura y humedad relativa?		
2.13	¿Existen equipos no operativos? ¿Cómo los identifica?		

COMENTARIOS:

3. ÁREA DE REACTIVOS, MUESTRAS

3.	Reactivos, sustancias de referencia, muestras y contramuestras de medicamentos	Clasificación	Observaciones
3.1	¿Las sustancias de referencia utilizadas están vigentes, cuentan con certificado analítico del proveedor y las condiciones de almacenamiento son adecuadas? Verificar registro.		

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

3.2	¿Se tienen registros de las condiciones de almacenamiento de las sustancias de referencia de acuerdo a su hoja de seguridad y/o certificado de análisis?		
3.3	¿Mantiene registros de control del área de muestras de retención (H° y T°)? – Chequear/verificar		
3.4	¿Mantiene registros de refrigerador para uso exclusivo de los medicamentos que lo requieran? – Chequear/verificar		
3.5	¿Mantiene registros de recepción, uso, destino y balance de los medicamentos de referencia y de prueba?		
3.6	Registros de eliminación de desechos		

COMENTARIOS:

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

4. PERFILES DE DISOLUCIÓN

4.	Estudios de Perfiles de disolución Chequear procedimiento con entrevista	Clasificación	Observaciones
4.1	¿Está actualizado el procedimiento de estudio de perfiles de disolución acorde a la guía técnica G-BIOF 02 vigente?		
4.2	¿Se tiene por escrito el método de evaluación del perfil de disolución (medio, aparato, velocidad de agitación, método de análisis, tiempos de muestreo, forma de muestreo y fórmula de cálculo)?		
4.3	¿Se realizan los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales?		
4.4	¿Para realizar el perfil de disolución, se seleccionan tiempos de muestreo que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta?		
4.5	¿Chequea si las concentraciones están dentro del rango lineal validado?		
4.6	¿Se cuenta con los registros de la validación de los métodos de disolución?		
4.7	¿En los estudios de perfiles de disolución se calcula el porcentaje disuelto con respecto a la dosis nominal del fármaco?		
4.8	En los estudios de perfiles de disolución ¿se calcula y se reportan porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, porcentajes disueltos promedio, coeficientes de		

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
 / RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
 ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
 TERAPÉUTICA**

	variación y los valores máximos y mínimos?		
4.9	¿Cómo se abordan los resultados fuera de lo esperado? Cuando el estudio no cumple con el criterio de aceptación de los coeficientes de variación establecidos en la Norma técnica de Bioequivalencia ¿Que pruebas estadísticas se utilizan? ¿se justifica?		

COMENTARIOS:

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
 / RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
 ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
 TERAPÉUTICA**

ANEXOS DE EJECUCIÓN

1. EJECUCIÓN ENSAYO DE DISOLUCIÓN

Lista de verificación de acuerdo a: EVALUACIÓN EJECUCIÓN DE ENSAYO DE DISOLUCIÓN RG-04-ME-422.00-125 Sub. Dpto. LNC, Sección Físico-Químico.

	Acción	Observación	Detalles
1	Previo a la ejecución de un ensayo de disolución		
1.1	¿El ejecutor del ensayo utiliza un equipo Calificado/Verificado adecuadamente?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Método farmacopea <input type="radio"/> Calificación Mecánica Mejorada Observaciones adicionales:
1.2	El método instrumental u otro para la cuantificación del analito en la muestra ¿se encuentra previamente validado/verificado/ transferido/ otro?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
2	Controles previos al momento de realización de un ensayo		
2.1	¿Se ejecuta un examen visual de vasos, canastillos, paletas?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
2.2	Previamente ¿se eliminaron fuentes de vibración entorno al equipo de disolución?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

2.3	Previo al ensayo, ¿se verificó la altura del aparato utilizado?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
3	Preparación del ensayo de disolución		
3.1	La preparación del medio de disolución ¿se ejecuta de forma como lo indica el procedimiento o instructivo escrito?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
3.2	Si se requiere un ajuste de pH del medio de disolución, ¿se utiliza una tolerancia de $\pm 0,05$ o alguna otra tolerancia?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No Aplica	
3.3	¿Se ejecuta el desgasificado del medio de disolución?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Método farmacopeico <input type="radio"/> Otro Método <input type="radio"/> Método Semiautomatizado -Observaciones adicionales:
3.4	¿Se realiza una correcta medición del volumen de medio de disolución agregada a cada vaso? Tolerancia $\pm 1\%$ respecto al volumen objetivo del ensayo.	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	¿Se utiliza un método gravimétrico u otra forma de asegurar el volumen dispensado en los vasos de disolución?
3.5	Antes de iniciado el ensayo de disolución la temperatura del medio de disolución dentro de los vasos está dentro de los límites $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (Indicar si se	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	



I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

	utilizó otra temperatura objetivo distinta a los 37,0°C y/u otra tolerancia para la temperatura). ¿Se agita el medio de disolución en el equipo antes de iniciar el ensayo? ¿Cuánto tiempo?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Tiempo: _____
3.6	¿Se agregaron las unidades de dosificación a cada vaso de disolución de forma correcta?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Forma simultánea <input type="radio"/> Forma desfasada: _____ -Otras observaciones
3.7	El muestreo desde los vasos de disolución ¿se ejecuta en la zona correcta de muestreo, con un material adecuado para dicho procedimiento (cánulas, pipetas o sonda; tipo de filtro) según sea el caso (un muestreo o multimuestreo)? ¿El o los muestreos se realizan en los tiempos correspondientes con una tolerancia de $\pm 2\%$?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Indicar procedimiento y materiales se utilizados para el muestreo: Observaciones



I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

3.8	Para el muestreo ¿se utiliza un elemento extractor (jeringa o pipeta/jeringa) y un filtro por cada alícuota de muestra? Nota: No es recomendable el uso de un soporte reutilizable de filtros de jeringa. Si es caso, se debe contar con la validación o comprobación de la no existencia de efecto residual (carry-over).	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
3.9	En caso de utilizar muestreador automático, ¿éste demostró ser comparable con el método manual de muestreo? ¿El muestreador se encuentra calificado/verificado?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No Aplica <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
4	Controles al momento de realización de un ensayo		
4.1	La temperatura del medio de disolución está dentro de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ del valor fijado (indicar si se utilizó otra tolerancia). ¿Se controla y registra la temperatura del medio antes y después del ensayo?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

4.2	La temperatura del baño del equipo de disolución ¿se controla y registra antes, durante y después del ensayo?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
4.3	La velocidad de rotación de los ejes ¿se controla durante el ensayo?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
5	Otras observaciones		

Conclusión:

Disolución	Sí	No	Observaciones
¿Se respetan los lineamientos de la guía de disolución LNC aprobada por resolución exenta N°3383 del 12/08/2016? “Establece directrices generales para la ejecución de ensayos de disolución en medicamentos y otros productos sanitarios de uso humano utilizando aparatos canastillo o paleta”			

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

5. EJECUCIÓN ENSAYO DE SOLUBILIDAD

5.1	Solubilidad Chequear procedimiento con entrevista	Clasificación	Observaciones
5.2	¿El método de solubilidad está actualizado en los procedimientos de acuerdo a la guía técnica G-BIOF 02?		
5.3	¿Ejecuta el ensayo de acuerdo a lo indicado en el procedimiento?		
5.4	¿Cumple con el número de ensayos por pH?		
5.5	¿El volumen de medio utilizado permite la medición del pH?		
5.6	¿Se mide el pH al comienzo del ensayo? - ¿Deja registros?		
5.7	¿Se controla el pH al final del ensayo? ¿Deja registros?		
5.8	¿Respeto el límite de variación de pH 0,5 unidades?		
5.9	¿Controla la temperatura del medio?		
5.10	¿Se cuenta con los registros de la validación de los métodos para solubilidad?		
5.11	¿Chequea si las concentraciones están dentro del rango lineal validado?		
5.12	¿Se asegura de la validez de los resultados obtenidos? cromatogramas/corridas		

COMENTARIOS:

I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
 / RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
 ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
 TERAPÉUTICA**

**6. OTROS DOCUMENTOS CON LOS QUE DEBE CONTAR EL CENTRO
 BIOFARMACÉUTICO**

TRANSVERSALES		Clasificación	Observaciones
6.1	Autorización sanitaria de la autoridad competente, en caso de laboratorio extranjero.		
6.2	Reconocimiento vigente por autoridades sanitarias de otros países, si aplica.		
6.3	Plano de distribución que señale superficies, áreas y ubicación de equipos de laboratorio		
6.4	Organigrama del centro		
6.5	Informe de la última auditoría interna		
6.6	Análisis de causa de los hallazgos encontrados, acciones correctivas cerradas por aseguramiento de la calidad.		
6.7	Documentación legal relativa a convenios: <ul style="list-style-type: none"> - Certificado que acredita a las empresas que prestan servicios de mantenimiento de equipos relacionados - Proveedores de estándares de referencia y calibración de instrumentos - Convenio con empresa de retiro de desechos químicos - Convenio con empresa de control de plagas 		

COMENTARIOS:



I BIOF 02:
**ACTA DE VISITA DE INSPECCIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN
/ RECONOCIMIENTO DE CENTROS QUE REALIZAN
ESTUDIOS *IN VITRO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA**

7. OBSERVACIONES FINALES Y CIERRE DE ACTA

INSTRUCCIONES Y LINEAMIENTOS

En base a los antecedentes aportados a los inspectores, se instruye al centro de bioexención "_____", que deberá enviar lo solicitado en el/los punto/s _____, de la presente acta de visita de inspección para autorización/reconocimiento, y presentar la documentación que así lo demuestre.

La presentación de antecedentes debe realizarse mediante correo electrónico a las direcciones de los inspectores: _____ y _____, en un plazo no superior a **xx días hábiles** a contar de la fecha de la presente Acta.

Siendo las xx:xx hrs. del día xx de xxx de xxxx, PARA CONSTANCIA, RATIFICAN Y FIRMAN,