

1. OBJETIVOS

- Establecer las bases para la clasificación según un análisis de riesgo de los incumplimientos en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para medicamentos, detectadas durante una inspección a un establecimiento que fabrique y/o acondicione medicamentos.
- Asegurar la uniformidad de criterio y proporcionar transparencia para la clasificación de los hallazgos por parte de los inspectores del Invima durante la ejecución de las respectivas auditorías.

2. ALCANCE

Aplica a los establecimientos que realicen actividades y/o procesos relacionados con la fabricación y/o acondicionamiento de medicamentos, incluyendo cualquier proceso unitario requerido para la obtención del producto terminado; por ejemplo, procesos de dispensación, mezcla, acondicionamiento primario y secundario, entre otros.

3. INTRODUCCIÓN

Con el fin de mejorar el seguimiento de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, se ha detectado la necesidad de aplicar metodologías basadas en la evaluación de riesgos para categorizar los hallazgos que puedan presentarse durante el desarrollo de las respectivas auditorías.

Durante la inspección realizada por la Agencia Sanitaria en los establecimientos que requieren de la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura farmacéutica, generalmente, se detectan desviaciones que no dan cumplimiento a la Normatividad Sanitaria vigente o al Sistema de Calidad de la Organización; por tal razón, dichas “No Conformidades” son informadas y descritas en las respectivas Actas de Inspección.

En consecuencia, y a fin de facilitar la clasificación de las No Conformidades (NC) detectadas durante una auditoría, se identificó la necesidad de adoptar una guía que facilite tanto al inspector como al usuario, la clasificación de las no conformidades en críticas, mayores y menores, basados en los lineamientos para la clasificación de criticidad según análisis de riesgo.

Finalmente, es preciso aclarar que, esta guía contiene varios ejemplos relacionados con las posibles no conformidades que pueden ser detectadas durante un proceso de auditoría pero que no se limita, únicamente a éstas.

4. NORMATIVIDAD APLICABLE

A continuación, se describe la normatividad sanitaria vigente aplicable a los establecimientos fabricantes y/o acondicionadores de medicamentos.

- **Decreto 677 de 1995 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por la cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitarias de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia*”
- **Resolución 3183 de 1995 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por la cual se adopta el manual de Buenas Prácticas de Manufactura*”.
- **Resolución 1087 de 2001 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia**, “*Por la cual se adopta la Guía de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción Farmacéutica, para la obtención del Certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura*”
- **Resolución 3028 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia**, “*Por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos y se establecen*”
- **Decreto 2086 de 2010 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por el cual se establece el procedimiento acelerado de evaluación de solicitudes de registro sanitario para medicamentos por razones de interés público o salud pública y se dictan otras disposiciones*”.
- **Resolución 1160 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia**, “*Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura*”.

- **Decreto 335 de 2022 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por el cual se establece el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las buenas prácticas de elaboración, laboratorio y manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA*”
- **Farmacopeas oficiales en Colombia:** Estados Unidos de Norteamérica (UPS), Británica (BP), Codex Francés, Alemana (DAB), Europea e Internacional (OMS) o la que en su momento rija para la Unión Europea.

5. SIGLAS/ACRÓNIMOS

- **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura.
- **CAPA:** (Sigla del inglés) Acciones Correctivas y/o Preventivas.
- **NC:** No Conformidad: **C:** Crítica
 M: Mayor
 m: Menor

6. CLASIFICACIÓN DE DEFICIENCIAS

Los siguientes hallazgos no conforman una lista exhaustiva, sino sólo ejemplos de las más frecuentemente observadas. Las deficiencias que aparezcan en la lista están clasificadas en función del riesgo asociado al producto, establecimiento, proceso, uso previsto y al paciente. Adicionalmente hacen referencia al numeral descrito en la Normatividad Sanitaria vigente, en este caso, Resolución 1160 de 2016.

1. GARANTÍA DE LA CALIDAD

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
1.2.10 2.5		No disponen de reportes de desviaciones o estas no son debidamente investigadas y registradas en cuanto a los responsables de su manejo incluyendo a calidad, toma de acciones inmediatas, clasificación de la criticidad, análisis de causa raíz y/o adecuada definición de los planes de acciones correctivas y/o preventivas que garanticen la eliminación de la causa raíz.	M
1.2.11		Los cambios relacionados con nuevos productos, procesos y/o áreas, no son notificados al Invima.	M
		Se evidencia la realización de cambios asociados a las BPM (producción, control de calidad, mantenimiento, almacenamiento, entre otros) sin la aplicación de lo establecido en el procedimiento de control de cambios.	M
1.2.12		Los informes de la evaluación periódica de la calidad (Revisión anual de producto - RAP) no incluyen todos los lotes, o los datos, o los productos y/o el análisis de tendencia.	M

2. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS (BPM)

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
2.1		Almacenamiento de materiales, materias primas, graneles, semielaborado y/o producto terminado en áreas de tránsito (pasillos) fuera de las áreas destinadas para tal fin.	C
2.1		Los procedimientos de sanitización y limpieza no son coherentes o concordantes con los resultados de validación para la eficacia de desinfectantes.	M
2.1 15.22		Incorrecta rotulación de los sanitizantes preparados.	M
2.2.6		Las materias primas o graneles no están almacenadas bajo las condiciones de temperatura y humedad relativa establecidas por el fabricante.	M

3. SANEAMIENTO E HIGIENE

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
3.1	2.6	No disponen de registros e informes que demuestren la eficacia de sanitizantes.	C
3.1	2.6	El estudio de eficacia de sanitizantes no incluye la totalidad de materiales, tiempos de contacto y concentraciones de uso, en donde son utilizados en áreas productivas.	M
3.1	2.6	No disponen de datos primarios, ni de la trazabilidad de los resultados obtenidos y pruebas de promoción de crecimiento de medios de cultivo utilizados en el estudio de eficacia de sanitizantes, condiciones de incubación, entre otros.	M
3.1	2.3	No está documentado el programa de saneamiento e higiene, no da alcance a personal, instalaciones, equipos y utensilios, materiales de producción y envases, productos de limpieza y desinfección; tampoco tienen definido un cronograma y no disponen de los registros respectivos.	M
3.2	2.12	No disponen de los estudios de vigencia de las soluciones sanitizantes (cuando se han establecido tiempos de vida útil).	M
	2.13	Los sanitizantes que son utilizados en áreas Grado A o Grado B, no son esterilizados.	C
	2.5	No disponen de un programa de rotación de sanitizantes con más de una actividad microbiológica (bactericida, fungicida y esporicida).	C
	3.47 6.14	Resultados por fuera de especificación o tendencia para monitoreos microbiológicos, sin acciones implementadas.	M
13.8	15.60 15.61 15.78	No está completamente documentado el procedimiento para llevar a cabo los procesos de limpieza y sanitización de áreas, superficies y equipos.	M
15.56 16.19	1.9 2.4 2.17	No disponen de datos primarios para la ejecución de las pruebas de promoción de crecimiento para medios de cultivo utilizados en monitoreos microbiológicos.	M
15.56 16.19	1.9 2.4 2.17	No disponen de los registros de monitoreo microbiológico ambiental, superficies, personal, equipos, aire comprimido y nitrógeno, cuando es requerido.	M
15.56 16.19	1.9 2.4 2.17	No disponen de datos primarios de los monitoreos microbiológicos.	M
		Ausencia de soporte técnico para el establecimiento de frecuencia de monitoreos microbiológicos.	M

4. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
4.3.1 4.3.3 13.14 17.5.3	3.10 16.7.3	No disponen de datos primarios, protocolos e informes de validación y/o calificación de equipos, sistemas de apoyo crítico, procesos de manufactura, procesos de limpieza, sistemas computarizados, entre otros.	C
4.2 4.6 4.11		El PMV está incompleto, no se encuentra definida su frecuencia de revisión, no está incluido en el Plan Maestro de Validación (PMV) la validación y/o calificación de procesos o sistemas.	M
4.3.5		No cuentan con análisis de riesgo robusto (que incluya todas las etapas del proceso), no disponen de la validación completa con los tres lotes consecutivos, tampoco disponen de la validación completa faltando un proceso unitario (dispensación, mezcla, recubrimiento, envase primario, acondicionamiento secundario, etc) y no hay un análisis estadístico que demuestre la capacidad, reproducibilidad y consistencia del proceso.	C
4.5		No disponen del seguimiento al mantenimiento del estado validado (diferente a una revisión anual de producto) donde se evidencie evaluación del proceso validado en concordancia con los parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad identificados durante la validación, entre otros aspectos.	C
Sistema de Agua Grado Farmacéutico y Vapor Puro			
14.6	16.4 16.8	No disponen de puntos de uso de agua grado farmacéutico (purificada y agua para inyección) en las áreas de fabricación de medicamentos, y/o para la limpieza de equipos y/o utensilios que los requieran.	C

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
14.6	16.4 16.8	No disponen de un sistema de obtención de agua de calidad farmacéutica para llevar a cabo la fabricación de medicamentos.	C
4.3.4	9.13	El sistema de generación de vapor puro, utilizado para la esterilización no es controlado para garantizar que cumple con los requisitos citados en la monografía de la farmacopea de referencia utilizada.	M
4.3.1 4.3.2 4.3.3 4.3.4 4.9		No disponen de los protocolos, informes y datos primarios de la validación de los sistemas de obtención, almacenamiento y distribución del agua de calidad farmacéutica y/o vapor puro.	C
14.6	9.13	El sistema de obtención de agua de calidad farmacéutica y/o vapor puro, no se mantiene u opera de modo que garantice la provisión de estos insumos de la calidad requerida.	M
13.9	16.4 16.9	No utilizan materiales sanitarios en el sistema de almacenamiento y distribución de agua y/o vapor puro.	C
13.9	16.4 16.9	No disponen de los registros de calibración de los instrumentos críticos del sistema de agua y/o vapor puro.	C
4.3.4	9.13	No realizan ensayos microbiológicos y fisicoquímicos del agua de uso farmacéutico y vapor puro o son insuficientes.	M
	16.4	El agua usada para la fabricación de productos estériles no se distribuye hasta los puntos de uso mediante recirculación constante.	C
4.1 4.2 4.3 4.5 4.6		No disponen de protocolos, informes, ni datos primarios para la revalidación del sistema de agua de uso farmacéutico y/o vapor puro, luego de cambios o intervenciones críticas en operaciones unitarias.	C
14.6	16.4 16.9	Realizan el enjuague final de equipos, utensilios y/o accesorios usados en la fabricación de medicamentos con agua que no es grado farmacéutico y/o vapor puro en sistemas de limpieza.	C
		No realizan controles de calidad fisicoquímicos, ni microbiológicos para el agua potable.	m
12.12		Los puntos de muestreo y/o uso de agua grado farmacéutico y/o vapor puro, no están debidamente identificados.	M
3.1		No disponen de un plan, ni registros de limpieza y sanitización del sistema de almacenamiento y distribución de agua potable.	C
13.13		Los diagramas del sistema de obtención, almacenamiento y distribución del agua de uso farmacéutico y/o vapor puro, no están disponibles, actualizados o completos, por ejemplo, faltan los puntos de muestreo y uso, los instrumentos de medición acoplados en los sistemas, entre otros.	M
16.22 16.29	16.34	Se presentan fugas en las juntas de los sistemas de agua o producción con impacto potencial en la calidad del producto.	M
16.22 16.29	16.34	No disponen de un adecuado seguimiento y registro de operación, mantenimiento y sanitización del sistema de agua grado farmacéutico y/o vapor puro.	M
16.30	3.45	No están implementados los niveles de alerta y acción del sistema de agua grado farmacéutico y/o vapor puro.	M
16.30	3.45	No disponen de reportes y análisis de tendencias periódicas (Ej. anuales) para el sistema de agua grado farmacéutico y/o vapor puro.	M
Validación de Limpieza			
12.55 12.55.1 13.12	2.7 2.8 16.7.4	No disponen de estudios de validación de limpieza (protocolo, informe y datos primarios) en cada línea de manufactura (por ejemplo: línea de manufactura de sólidos, líquidos, semisólidos).	C
4.9 4.10 4.11		No disponen del protocolo, informe y datos primarios correspondientes a la validación de la técnica analítica para validación de trazas de principio(s) activo(s) y detergente(s).	C
12.55 13.12	2.7 2.8	No están incluidos todos los productos en la matriz de peor caso, ni tampoco están todos los equipos, ni utensilios utilizados en dispensación, fabricación y envase.	C
15.77 15.78		Los procedimientos de limpieza de áreas, equipos, utensilios y accesorios no están estandarizados (por ejemplo: cantidad de agua utilizada, tipo de detergente, temperatura, tiempos de contacto, entre otros).	C

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
15.77 15.78	2.7 2.8 6.19	No disponen del racional o el criterio de selección del tipo de detergente utilizado (ej. alcalino, presencia de aroma (perfumado), estado físico y solubilidad (en polvo), etc.).	M
12.55 12.55.1 13.12	6.19 2.7 2.8 16.7.4	No cuentan con los criterios para la selección de los puntos de muestreo en las áreas, equipos y utensilios a ser muestreados en una validación de limpieza, ni tampoco se encuentra sustentado el tipo de técnica de muestreo aplicada (hisopado y/o aguas de enjuague).	M
13.12 16.17.2 16.18	16.7.4	No disponen de datos reproducibles, confiables y estadísticamente representativos para soportar estudios de tiempos de espera de equipo limpio (CHT), tiempos de espera de equipo sucio (DHT), fabricación en campañas, entre otros, según aplique.	C
12.55 12.55.1 13.12 16.25	2.7 2.8 16.7.4	No cuentan con la referencia científica para el establecimiento de los criterios de ponderación de parámetros (Ej. DL50, solubilidad) utilizados en la matriz de selección del peor caso.	M
12.55 16.17.2		No disponen de una política para la fabricación por campañas (cuando aplique).	C
16.17.8 16.25	2.8	El cálculo del límite de aceptación de residuo para el análisis de trazas no fue determinado con el uso de tres métodos diferentes.	M
4.12		Los parámetros de validación de técnicas analíticas para la cuantificación de trazas no cubren el criterio de aceptación de las mismas.	C
4.12 4.6		No disponen de los resultados de ensayos que demuestren la estabilidad en las muestras para análisis de trazas de principio(s) activo(s) y detergente(s).	M
12.55 12.55.1 13.12 16.25	2.7 2.8 16.7.4	No realizan ensayos de recuperación en los distintos tipos de materiales de equipos, utensilios y accesorios de fabricación y envase que entran en contacto con el producto. Y los cálculos no consideran el factor de corrección para el reporte de resultados de trazas, según aplique.	M
4.12 12.55 12.55.1 13.12	2.7 2.8 16.7.4	La validación de limpieza no incluye todos los criterios de evaluación para trazas de principio activo, de detergente y recuento microbiológico.	C
4.12 12.55 12.55.1 13.12	2.7 2.8 16.7.4	No cuentan con el soporte y/o registro de la realización de trazas acorde con la Resolución 3028 del 2008.	C
8.4.10		No hay registros e informes que demuestren la verificación del mantenimiento del estado validado de limpieza.	M
Llenado Aséptico			
4.3.1 4.3.2 4.3.3 4.3.4 4.9 4.10 4.11	1.7 1.8 6.2 6.4 6.5 6.6 6.6.1 6.7 6.8 6.9 6.10 6.11	No disponen del protocolo, informe, ni datos primarios de la simulación de procesamiento aséptico en cada línea de manufactura requerida, por presentación de envase.	C
	6.4 6.5 6.6	No hay registros que demuestren la simulación de todas las operaciones unitarias y tiempos de procesamiento y llenado iguales o superiores al proceso productivo de rutina.	C
	6.4 6.5 6.6	No hay simulación de procesamiento aséptico con gas inerte u otro que reemplace el utilizado en el proceso de envase de rutina.	C
4.3.1 4.3.2 4.3.3 4.3.4 4.9 4.10 4.11	1.7 1.8	Realizan liberación de los lotes fabricados en una línea de producción farmacéutica, antes de obtener un resultado favorable en la validación de simulación de llenado aséptico, para procesos nuevos o tras cambios significativos.	C

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	1.7 1.8 14.1 14.3 14.7	El personal involucrado en procesos de manufactura de productos envasados asépticamente no dispone de su respectiva calificación, ni ha participado en las pruebas de simulación de llenado aséptico con resultados satisfactorios.	M
	6.4 6.5 6.6	El proceso de simulación del llenado aséptico es inadecuado, por ejemplo, no simula operaciones reales, el número de unidades para realizar la prueba o la frecuencia de realización son insuficientes, no realizan conteo de partículas no viables, etc.	C
	1.8 2.3	No disponen de los registros (batch record) y registros de esterilidad de los materiales y/o componentes involucrados en el proceso de simulación del llenado aséptico.	M
	6.2 6.3	No verifican la aptitud de medios de cultivos y biocarga para el espectro de microorganismos requeridos conforme a las farmacopeas vigentes oficiales en Colombia.	C

5. QUEJAS Y RECLAMOS

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
5.9		La revisión de los registros de las quejas no garantiza la detección de problemas recurrentes ni la toma de medidas para su control, que incluyan las acciones correctivas y/o preventivas que se deben tomar en cada caso según corresponda.	C

6. RETIRO DE PRODUCTO DEL MERCADO

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
6.2.		La ejecución del retiro de productos del mercado no describe o no asegura que se tengan definidos los responsables de cada una de las actividades a realizar (toma de decisión de retiro, notificación inicial a la autoridad sanitaria, motivo del retiro, ejecución del retiro, entre otras).	C
6.2 6.4		No están definidos los tiempos máximos para la toma de acciones de acuerdo con el riesgo del producto objeto de retiro del mercado.	M
6.7.		En el procedimiento de retiro de productos del mercado, no consideran presentar los informes inicial, intermedio y final que incluyan, entre otros, el o las actas de incineración.	C
6.7. 6.4		No definen los planes de acción derivados del motivo del retiro de productos del mercado, según el procedimiento de manejo de desviaciones o no conformidades.	M

7. PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
7.13		En la suscripción de los acuerdos de calidad para prestación de servicios de fabricación no está definido el responsable de la realización de la validación de la cadena de frío, validaciones de los procesos, farmacovigilancia, entre otros aspectos técnicos.	M

8. AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORÍAS DE CALIDAD

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
8.3. 8.4		Se evidencia que las autoinspecciones y/o auditorías internas no son efectivas de acuerdo con las no conformidades encontradas al momento de la auditoría Invima (hallazgos repetitivos o no evidenciados, condiciones inadecuadas de mantenimiento, entre otros).	M
8.5.		En el manejo de auditorías y/o auto inspecciones de BPM, no consideran la calificación del equipo auditor en los temas	M

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
		relacionados con BPM/BPL y no disponen de los soportes de dicho proceso.	
8.10		En la evaluación de proveedores no incluyen a los proveedores de servicios críticos para ser auditados (fabricación y análisis, validación de aire, calificación de equipos, lavado de uniformes que van a ser sometidos a procesos de esterilización, disposición de residuos, entre otros).	M
8.11		No contemplan y/o no tienen registros de la evaluación de desempeño de los proveedores.	C
8.11.1		No tienen definida la frecuencia ni los aspectos a evaluar en las auditorías a los proveedores, de acuerdo con el tipo o naturaleza del material o servicio suministrado.	M

9. PERSONAL

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
9.1		En la inducción del personal no cuentan con los registros específicos de entrenamiento en los procedimientos del cargo a desempeñar.	M
9.1		En el proceso de selección de personal no cuentan con los registros del proceso (verificación de cumplimiento de estudios y experiencia, entre otros).	M
9.1.1		El organigrama no refleja los cargos para las diferentes actividades a realizar según las áreas de trabajo (persona autorizada Director Técnico –DT-, garantía de calidad, jefe de producción, colaboradores de producción, analistas, jefe de control de calidad, entre otros).	M
9.2		No disponen de personal suficiente para cubrir las diferentes jornadas (turno de trabajo), en las jefaturas de producción y/o control de calidad.	C
9.7		No tienen definida la formación profesional, ni la experiencia para las personas responsables de control de calidad, producción y de la persona autorizada (liberación del producto), o carecen de título profesional.	C
9.13		Las desviaciones no son reportadas y/o en el proceso de liberación de producto terminado, no incluyen la verificación de todos los aspectos considerados en la normatividad, incluyendo las desviaciones ocurridas durante los procesos.	C

10. CAPACITACIÓN

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
10.3		No tienen documentado el procedimiento para la calificación del personal, no llevan los registros o no consideran la verificación periódica de mantenimiento de la calificación, e igualmente no incluyen la calificación de los cargos principales y el entrenamiento de quienes ejercen las suplencias. Así mismo, no establecen las calificaciones para inspecciones visuales y postura de uniforme de área estéril, ni disponen de sus respectivos registros.	C

11. HIGIENE PERSONAL

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
11.1		No cuentan con una matriz que describa los exámenes médicos (ingresos o periódicos) a realizar de acuerdo con la exposición y criticidad de las áreas donde labora el personal e igualmente no cuentan con dichos registros.	M
11.1.1		No incluyen el examen visual periódico dentro de la calificación del personal que realiza la inspección visual de los productos según la frecuencia requerida para la actividad realizada.	M
11.6		No disponen de procedimientos ni registros para lavado de uniformes con las precauciones a tener en cuenta según el tipo del producto a fabricar (área estéril o no estéril, áreas especiales de manufacturas, biológicos, entre otros).	C
11.6		No utilizan uniformes adecuados al proceso y no realizan verificación de cambio de dotación.	C

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
11.8		Cuentan con procedimiento de ingreso, pero no incluye a todo el personal que ingresa a planta como visitantes y contratistas.	M
11.2.1			

12. INSTALACIONES

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
12.1 12.2		Realizan almacenamiento de productos o materiales y controles en proceso en pasillo o esclusas; y tránsito de personal y materiales a través de un área productiva a otra área productiva.	M
12.1		Las áreas no están diseñadas con materiales sanitarios apropiados para fácil limpieza como baldosas, media caña, granito no liso y sin sello.	C
12.3		No cuentan con extracción puntual en todas las áreas donde existe generación de polvo (dispensación, mezcla, compresión, entre otros) tales como colectores de polvo, extracción de polvos. Su ubicación no es la apropiada para coleccionar los polvos dentro del proceso.	M
12.7		Las instalaciones presentan pintura desgastada, rejillas desprendidas, luminarias desprendidas, mal cierre de puertas, etc., entre otras en áreas clasificadas.	M
12.8 12.4.1		No almacenan de manera adecuada las herramientas de mantenimiento en áreas productivas (no almacenadas en contenedores cerrados).	M
12.10	2.2 2.3	No cuentan con registros de limpieza (rótulos de identificación de estados de limpieza, ni bitácoras de limpieza).	M
		No cumplen con el cronograma de rotación de sanitizantes.	M
		No disponen de los registros de capacitación en el procedimiento para la realización de la limpieza y no está alineada con lo establecido en el procedimiento. (entrevistas con el personal).	M
12.11 12.29	16.7.5	No cuentan con registros del mapeo térmico en las diferentes áreas de almacenamiento (bodegas) de producto y materiales (materias primas, graneles y terminados).	M
		No cuentan con perfil térmico (temperatura, humedad relativa) en las áreas productivas (ejecutadas durante la calificación del HVAC). No tienen en cuenta las condiciones de humedad relativa cuando se lleva a cabo fabricación de productos efervescentes.	M
		No disponen del procedimiento para el manejo (condiciones de iluminación) de materias primas/productos fotosensibles, o no cuentan con el soporte para la selección de la iluminación utilizada.	M
12.15		Los flujos de personal y materiales no son independientes.	C
12.29 12.43 12.44		No disponen de la validación del sistema computarizado utilizado para el control de los estados de calidad de materiales, materias primas, graneles, semielaborado y/o producto terminado.	M
		Realizan almacenamiento de materias primas, graneles, semielaborado y/o producto terminado que requieren condiciones especiales de almacenamiento en contenedores que son aislantes térmicos (ej. Icopor).	M
2.2.6 2.7 12.29		No disponen de protocolos, informes, datos primarios de la validación de cadena de frío para productos terminados que requieren condiciones de refrigeración.	M
12.52		Comparten flujos de personal y materiales entre las moléculas de principios activos comunes con aquellas altamente sensibilizantes.	C
12.56		Realizan diferentes operaciones unitarias en una misma área productiva que no son procesos consecutivos o lineales (ej. Mezclado y compresión). Se observan operaciones unitarias en una misma área productiva en donde se lleva a cabo diferentes lotes en equipos abiertos/cerrados.	C

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
		Áreas de producción que no tienen el espacio suficiente para llevar a cabo las actividades del proceso que se desarrollan en esta área.	C
12.57		Una o varias etapas del proceso productivo no se encuentran dentro del orden lógico del proceso de fabricación o presentan contraflujos.	C
		Existe un cruce entre el flujo limpio y el flujo sucio (equipos y materiales) dentro del área de lavado y almacenamiento de equipos limpios.	C
12.59		El área no tiene espacios adecuados para ubicación e identificación de los materiales a procesar y procesados en una misma área de fabricación.	C
		No está señalizada la ubicación de equipos móviles cuando participa en un proceso productivo.	C
12.65		No realizan monitoreo de condiciones ambientales de las áreas de proceso cuando no hay actividades productivas.	M
12.67		No cuentan con filtración HEPA en la extracción final de las áreas donde se fabrican productos sensibilizantes u otros descritos en el artículo 5 de la resolución 3028 de 2008.	M
12.68		En las áreas de acondicionamiento secundario, no cuentan con separación física fija, al menos de media altura y que defina líneas de acondicionamiento.	M

13. EQUIPOS

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
CONTROL DE CALIDAD			
13.1		No cuentan con análisis de riesgo para traslado de equipos críticos, en donde sea requerido.	C
		Las áreas de fabricación son utilizadas para procesos o actividades diferentes a las establecidas, por ejemplo, almacenamiento de equipos	C
13.5		El certificado de calibración de los instrumentos no cubre el rango de uso del mismo.	C
		No verifican, ni registran en los respectivos formatos de verificación del estado calibrado de las balanzas su nivelación, la trazabilidad de las masas patrón, la verificación no está de acuerdo al rango de uso y no se ubican en mesas antivibratorias.	C
		Las balanzas no están incluidas dentro del cronograma de calibración.	C
		Se encuentran equipos obsoletos que no se van a volver a utilizar en áreas productivas.	M
13.14		Los protocolos e informes de calificación de equipos están incompletos en cuanto a las pruebas a ejecutar para cada uno de éstos.	C
13.14		Informes de calificación incompletos en cuanto a datos primarios y otros documentos que soportan la calificación de un equipo (Ej. certificados de calibración de instrumentos patrón).	C
13.1 13.7		Utilización de instrumentos de medición en calificación de equipos sin su correcta calibración (Ej. fuera del rango de uso) a menos que haya otros factores que incrementen el riesgo.	C
15.1 15.3 15.1.6		No hay registros de verificación y aprobación de informes de calificación emitidos por terceros.	M
13.5		No disponen del procedimiento, programa o política asociada a la calibración/calificación de equipos de control de calidad.	C

14. MATERIALES

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
14.59		No disponen del procedimiento ni de los registros de manejo de los desechos o residuos generados en área de producción y/o control de calidad, identificación, recolección, almacenamiento y disposición final.	M

15. DOCUMENTACIÓN

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
15.1 15.2 15.3 15.5 15.6		No cuentan con los procedimientos para las actividades a realizar y/o no están implementados.	C
15.6 15.9 15.11		No está documentado en el manejo de registros los lineamientos para: espacios en blanco, notación de fecha y hora, unidades de medidas, entre otras (Buenas Prácticas de Documentación).	M
15.5.1		En el instructivo de manufactura no se encuentra la versión relacionada en la formula maestra.	M
15.2.1		No garantizan que el contenido de etiquetas de los productos y/o especificaciones de material de envase se ajuste a lo aprobado en los registros sanitarios y/o se realizan cambios en los artes aprobados que no son notificados a la autoridad sanitaria.	C
15.3		No disponen de las evidencias de aprobación, firmas y fechado de los documentos por las personas autorizadas.	C
15.3.1		No disponen de las evidencias que demuestren que las modificaciones en los documentos han sido revisadas y aprobadas por las personas autorizadas.	C
15.5		No tienen establecido el mecanismo que garantice la revisión periódica de los documentos. Igualmente, no cuentan con el listado maestro de documentos para el control de éstos.	C
15.2 15.3		No tienen documentado el manejo de los rótulos y/o formatos, bitácoras, entre otros a ser utilizados.	C
15.38		No disponen de las fórmulas maestras para cada uno de los tamaños de lotes fabricados.	C
15.40		No cuentan con instrucciones de envase por presentación, ni tampoco definen un tamaño de lote.	C

16. BUENAS PRÁCTICAS EN PRODUCCIÓN

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
16.3		Autorizan la generación de desviaciones de instrucciones y/o procedimientos, sin que se tenga debidamente documentado el procedimiento a seguir para este manejo, que defina los casos en que estas pueden aprobarse y los responsables de su evaluación y aprobación, incluyendo la participación del área de control de calidad cuando sea pertinente.	C
16.4		No registran las desviaciones dentro de los paquetes técnicos y tampoco realizan la investigación y no disponen de los registros de las acciones implementadas para el manejo de la misma.	C

17. BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
17.1	(en cumplimiento a lo establecido en los artículos 2 y 3 de la Resolución 3619 de 2013)	Los laboratorios con los cuales se ejecutan análisis de control de calidad de materias primas, graneles, semielaborado y/o producto terminado no cuentan con certificación en BPL.	C

PARA FABRICANTES DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES

2. SANITIZACIÓN

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	2.2 2.13	No utilizan agentes sanitizantes con diferentes mecanismos de acción.	M

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
		No cuentan con soportes de estudios de almacenamiento para las sustancias desinfectantes preparadas y filtradas.	M
	2.13	No registran y no hay trazabilidad del proceso de preparación y filtración de desinfectantes utilizados en áreas grado A y B.	C

3. MANUFACTURA DE PREPARACIONES ESTÉRILES

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	3.10	Para los aisladores no disponen de la calificación completa y no incluyen todas las pruebas a ser ejecutadas tales como: hermeticidad de la cámara, calificación de la precámara, diferencial de presión, operación de transferencia, laminaridad, velocidad, entro otros.	C
	3.36 3.37	No disponen de un sistema de alarma en caso de un conteo de partículas no viables fuera de especificación para grado A.	M

6. PROCESAMIENTO

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	6.22	No cuentan con el tiempo de espera validado para el almacenamiento de soluciones preparadas previo a su esterilización.	M
	6.22	Las causas de almacenamiento de soluciones a ser esterilizadas no son justificables.	M
	6.24	No realizan prueba de integridad de los filtros esterilizantes utilizados para los gases de purga.	C
	6.26	No cuentan con los resultados que demuestren la validación de la biocarga de los graneles antes del proceso de esterilización.	M
	6.28	No cuentan con análisis de riesgos para minimizar la contaminación por el uso de otros procedimientos (triple envoltorio) para el ingreso de materiales estériles a áreas limpias.	C
	6.29	No realizan el traslado de los materiales estériles mediante cabina de flujo laminar grado A con área circundante grado B; en su lugar pasan por áreas con clasificación grado C o D.	C

7. ESTERILIZACIÓN

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	7.2	No cuentan con política de selección de método de esterilización definida (árbol de decisiones).	C
	7.6	No disponen de los soportes de validación (protocolo, informe, datos primarios) de los procesos de esterilización de componentes de partida (materias primas y materiales).	C
	7.14 7.15	No cuentan con procedimientos establecidos para el almacenamiento de los indicadores biológicos previo a su uso y una vez utilizados en ciclos de esterilización previo a su incubación.	M

8. ESTERILIZACIÓN TÉRMICA

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	8.1 8.2	No cuentan con registros continuos del proceso de esterilización (horno despirogenización, autoclaves, SIP,etc) y los instrumentos no se encuentran calibrados en el rango de uso.	C
	8.3	No cuentan con una sonda ubicada en el punto más frio por cada carga y no disponen de los registros respectivos.	C

11. ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
4.1 4.3.1	11.4 11.5	El proveedor que realiza la esterilización por radiación de un producto no cuenta con certificación de BPM. No cuentan con la validación del proceso de esterilización del producto y/o materiales. (No disponen de protocolos, informe, ni datos primarios para cada carga validada)	C

12. ESTERILIZACIÓN POR GASES

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.15	No cuentan con la validación del proceso de esterilización de materiales, en las cuales se contemplen los parámetros de control de cada ciclo de esterilización. (No disponen de protocolos, informe, ni datos primarios para cada carga validada)	C
	12,14	No cuentan con la reproducibilidad entre los parámetros necesarios para la validación de la esterilización como son tiempo, presión, temperatura, concentración del gas, humedad, entre otros.	C

13. PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	13.6 13.7	La filtración final no se encuentra cercano al área de llenado, se realiza en otra área diferente.	C
4.3.1 4.3.5 4.9 4.10	13.9	No disponen de protocolo, informe y/o datos primarios que demuestren que el proceso de filtración está validado.	C
4.3.1 4.3.5 4.9 4.10	13.9	Durante la validación del proceso de filtración no incluyeron todas las pruebas requeridas para considerar que este proceso está validado tales como: retención microbiana, lixiviables, extractables.	C
4.3.1 4.3.5 4.9 4.10	13.9	No disponen de datos primarios que soporten los resultados de cada una de las pruebas ejecutadas durante la validación de la filtración esterilizante.	C
4.3.1 4.3.5 4.9 4.10	13.9	No disponen del análisis de riesgos que sustente la elección del sustituto seleccionado cuando por las características del producto (por ejemplo, con características inhibitorias) no es posible ejecutar la prueba del reto microbiano	C
4.3.1 4.3.5 4.9 4.7	13.9	No disponen del cálculo que sustente la reducción logarítmica durante la prueba de reto microbiano.	M
4.3.1 4.3.5 4.9 4.7	13.9	No disponen de los registros que demuestren la identidad, viabilidad y pureza del microorganismo usado para la prueba de reto microbiano (<i>B. diminuta</i>) cuando es utilizada como control positivo y después de ser usada en la prueba del reto microbiano.	M
4.3.1 4.3.5 4.9 4.7	13.9	No utilizan ningún filtro con la prueba de punto de burbuja cercano al de fabricante	M
4.3.1 4.3.5 4.9 4.10	13.9	No realizan la validación de filtración esterilizante usando 3 lotes diferentes de filtros.	C
4.3.1 4.3.5 4.9 4.10	13.9	No disponen de la validación de filtración esterilizante para cada uno de los productos.	M

14. PERSONAL

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	14.25 14.27	No tienen en cuenta para el lavado de uniformes de productos estériles (por filtración esterilizante con posterior llenado	M

		aséptico) el uso de detergente líquido, calidad de agua a utilizar (como mínimo filtrada), doblado en un área clasificada y/o ciclos máximos de esterilización que deben tener dichos uniformes.	
--	--	--	--

15. INSTALACIONES

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
4.3.1	15.1	No cuentan con mecanismos para observar las áreas grado A y B, y sus procesos desde el exterior, o los mismos son ineficientes.	M
	15.20	No cuentan con un instrumento, ni registro periódico para la medición del diferencial de presión en ventanas de paso dinámicas que comunican áreas donde se realiza procesos críticos (áreas asépticas).	C

16. EQUIPOS

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	16.2	No cuentan con ciclos de esterilización por vapor in sitio validados (SIP-Steam In Place-), para equipos utilizados en procesamiento aséptico tales como filtración estéril, envase, fabricación de suspensiones, geles, entre otros.	C

17. ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES

NUMERAL		NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
Anexo 3	Anexo 4		
	17.5	No están calificadas las cabinas de inspección óptica en el rango requerido de luxes para productos envasados en materiales ámbar o incoloro. Así mismo, no documentan las condiciones adecuadas para la inspección óptica tanto de presentaciones de pequeño como de gran volumen, ni los tiempos de inspección, intensidad lumínica, posición, calificación de personal, entre otros.	C
	17.5	La calibración del instrumento utilizado para la calificación y verificación de la intensidad lumínica no cubre el rango de uso.	C
	17.12	No utilizan agrafes estériles cuando el proceso de grafado se realiza dentro del núcleo aséptico (grado A).	C

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Grupo Técnico de Medicamentos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos	Guillermo José Pérez Blanco Director de Medicamentos y Productos Biológicos	Guillermo José Pérez Blanco Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Fecha de elaboración: 30/06/2022	Fecha de revisión: 30/06/2022	Fecha de aprobación: 30/06/2022