

1. OBJETIVOS

- Establecer las bases para la clasificación según un análisis de riesgo de los incumplimientos en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), detectadas durante una inspección a un establecimiento que fabrique, envase y/o distribuya en línea gases de uso medicinal.
- Asegurar la uniformidad de criterio y proporcionar transparencia en el modo de clasificar las deficiencias para los inspectores del Invima al momento de evaluar la actividad.

2. ALCANCE

Aplica a los establecimientos que realicen actividades y/o procesos relacionados con la fabricación, envase y/o distribución en línea de gases de uso medicinal.

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 de gases medicinales, 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, envasadores y/o distribuidores en línea de gases de uso medicinal.

- **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 04410 de 2009 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia**, “*Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales*”.
- **Decreto 2086 de 2010 del Ministerio de Salud y de la 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 2011012580 de 2011 del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA**, “*Por la cual se adopta la guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura que deben cumplir los Gases Medicinales en los procesos de fabricación, llenado, control de calidad, distribución y comercialización*”.
- **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 (USP, BP, EP, WHO).

5. SIGLAS/ACRÓNIMOS

- **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura.
- **BPMg** Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales
- **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 2011012580 del 25 de abril de 2011.

1. GARANTÍA DE CALIDAD

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
1.1	Se evidencia que no existe seguimiento al programa o sistema de garantía de calidad, garantizando la eficacia del mismo, así mismo alcance incompleto al programa o manual de calidad.	C
1.3	Las desviaciones no son reportadas y/o en el proceso de liberación de producto terminado, no se incluye la verificación de todos los aspectos considerados en la normatividad, incluyendo las desviaciones ocurridas durante los procesos.	C

2. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE LOS GASES MEDICINALES

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
2.1	No cuentan con procedimientos claramente definidos de cada etapa de producción (control de calidad, controles en proceso, producción y liberación del producto terminado).	M
2.1.1	No cuentan con especificaciones actualizadas acorde a las Farmacopeas vigentes. Así mismo no se ejecutan los cálculos de ajuste en los tubos colorimétricos usados en las pruebas de calidad, acorde a las fichas técnicas de los mismos.	C
2.2.2	No cuentan con registros de todas etapas de fabricación, por ejemplo, controles en proceso, graficas de control del registrador de datos (debidamente verificados).	M
2.2.3	No se dispone de reportes de desviaciones o estas no son debidamente investigadas y registradas en cuanto a los responsables de su manejo incluyendo a control de calidad, toma de acciones inmediatas, clasificación de la criticidad, recurrencia, 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
2.2.3	Se evidencia que se autoriza 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.	M

3. CONTROL DE CALIDAD

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
3.1	No cuentan con una zona física definida e identificada donde se realizan los controles de calidad.	M
3.2	No disponen de todos los elementos de protección personal para llevar a cabo los controles de calidad, por ejemplo: guantes, gafas de seguridad, protectores auditivos, entre otros.	M

4. SANEAMIENTO E HIGIENE

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
4.1 4.2 4.3	El programa de saneamiento e higiene se presenta incompleto y no incluye personal, equipos, instalaciones, entre otros, no define frecuencias de limpieza, tipos de limpieza, agentes de limpieza, entre otros.	M

5. VALIDACIÓN

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
5.1	El plan maestro no tiene alcance a todos los procesos y/o validaciones, así mismo no cuenta con todos los criterios de recalificación/revalidación y periodicidad.	C
5.1.1	No cuentan con protocolos aprobados por el establecimiento, para calificaciones y validaciones.	C
5.1.2	No cuentan por protocolos/reportes aprobados por el establecimiento (DQ, IQ, OQ, PQ) para equipos, sistemas de apoyo crítico, sistemas computarizados y procesos.	C
5.1.4	No cuentan con cronogramas aprobados por el personal responsable, acogidos al sistema de gestión documental.	M
5.2.3	Protocolos y reportes incompletos, no se verifican todas las variables críticas de control que controlan y/o monitorean los sistemas computarizados.	C
5.4	No cuentan con el control de cambios o su equivalente, evaluación de impacto para determinar si los cambios efectuados requieren o no una recalificación/revalidación. Cambios críticos sin recalificación o revalidación.	C

6. QUEJAS

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
6.6	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

7. RETIRO DE UN PRODUCTO

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
7.4	No se definen planes de acción derivados del motivo del retiro de productos del mercado, según el procedimiento de manejo de desviaciones o no conformidades. (Aplica para fabricantes y estación de llenado).	C
7.5	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). (Aplica para fabricantes y estación de llenado).	M

7. PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
8.1.1	Se evidencia que no existe contrato entre los proveedores críticos, por ejemplo, proveedores de materias primas, control de calidad, entre otros	C

8. AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
9.3	En el manejo de auditorías y/o auto inspecciones de BPM, no se considera la calificación del equipo auditor en los temas relacionados con BPM GM y no se disponen de los soportes de dicho proceso.	M
9.6	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	M

	repetitivos o no evidenciados, condiciones inadecuadas de mantenimiento, entre otros).	
9.8.5	Garantizar que se realicen los seguimientos al cumplimiento de los hallazgos encontrados en las auditorías a proveedores aprobados y contar con los soportes de estos.	M

9. PERSONAL

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
10.1.1	No se garantiza el personal suplente para cada uno de los cargos principales (director técnico, jefe de producción, jefe de control de calidad) y que el mismo cumpla con el perfil profesional requerido	C
10.1.2	En la inducción del personal no cuentan con los registros específicos de entrenamiento en los procedimientos del cargo a desempeñar.	M
10.1.2	En el proceso de selección de personal no cuentan con los registros del proceso (verificación de cumplimiento de estudios y experiencia, entre otros).	M
10.1.2	El (los) organigrama (s) (el general del establecimiento y el específico donde se fabrica el medicamento) no refleja (n) los cargos para las diferentes actividades a realizar según las áreas de trabajo (persona autorizada -DT, garantía de calidad, jefe de producción, operarios, jefe de control de calidad, mantenimiento, entre otros).	M
10.1.1	No se dispone de personal suficiente para cubrir las diferentes jornadas (turno de trabajo), en las jefaturas de producción y/o control de calidad.	C
10.2	No se tiene definida la formación profesional ni la experiencia para las personas responsables de control de calidad (analistas), producción y de la persona autorizada (liberación del producto), o carecen de título profesional.	C

10. INSTALACIONES

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
11.1.4.1	No existe independencia entre las áreas productivas y de almacenamiento.	C
11.2.1	Se evidencia falta de mantenimiento de las áreas de producción, almacenamiento, alarmas de piso y cajas de corte.	C
11.2.3	Se evidencia almacenamiento excesivo de cilindros y no se permite su inspección (libre acceso), igualmente el tamaño y/o espacio de las áreas productivas y sistema de reserva no es el adecuado para llevar a cabo las actividades.	M
11.4.1	No cuentan con separación adecuada e identificación de cada uno de los gases, ejemplo: cuarentena, cilindros vacíos, aprobados, rechazado, entre otros.	C
11.4.2	Se evidencia que el almacenamiento de cilindros de gases medicinales no se hace bajo techo y protegidos del deterioro externo (sol, lluvia, entre otros).	M
11.4.9	No cuentan con la debida separación y/o zonas para el almacenamiento segregado (separado) para material de empaque, entre otros	C

11. EQUIPOS

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
12.2	No se cumple con el cronograma de mantenimiento de equipos y no se tiene establecido rutinas de mantenimiento por cada uno de los equipos.	C
12.3	No cuentan con certificados o fichas técnicas del material que sean adecuados para la conducción de gases medicinales.	C
12.5	Se evidencia que no se realiza la calibración de todos los instrumentos, o las calibraciones se realizan fuera del rango de uso del equipo, por ejemplo: flujómetros, manómetros, entre otros.	C
12.8	Se evidencia conexiones removibles entre las tuberías por donde circulan los diferentes gases.	M
12.11	No cuentan con revisiones periódicas de la hermeticidad de las tuberías y conexiones.	C

12. MATERIALES

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
13.3.3	Se evidencia que las etiquetas no se almacenan bajo llaves y no son transportadas en contenedores cerrados.	M
13.3.7	No se garantiza el cumplimiento del numeral 20, artículo 47 de la Resolución 4410 de 2009, por ejemplo: alteración de marcas, marcaciones reglamentarias del cilindro, entre otros.	C
13.3.9	No cuentan con registros de inspección externa de cada cilindro que incluya: abolladuras, quemaduras de arco, golpes, presencia de aceite, grasa, u otros signos de daño externo, incluido fuego o daño térmico que puedan causar que un cilindro no esté aceptable o sea inseguro para su uso.	M
13.3.13	No cuentan con registros de inspección de válvulas de cada cilindro, verificando lo establecido en el numeral 16, artículo 47 de la Resolución 4410 de 2009.	C
13.3.14	No cuentan con registros de inspección de termos, verificando lo establecido en el numeral 17, artículo 47 de la Resolución 4410 de 2009.	M
13.6.1	No se encuentran identificados de forma individual cada uno de los cilindros o materiales ubicados en el área de rechazo.	M

13. DOCUMENTACIÓN

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
14.2.1	No se tiene establecido el mecanismo que garantice la revisión periódica de los documentos. Igualmente, no se cuenta con el listado maestro de documentos para el control de estos.	M
14.2.5	Falta incluir en el manejo de registros los lineamientos para: espacios en blanco, notación de fecha y hora, unidades de medidas, entre otras.	M
14.2.1	No disponen de las evidencias de aprobación, firmas y fechado de los documentos por las personas autorizadas.	M
14.2.2	No disponen de las evidencias que demuestren que las modificaciones en los documentos han sido aprobadas por las personas autorizadas.	M
14.3.1.1.1	No se garantiza 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. (Distribuidores).	C
14.3	No se tiene documentado el manejo de los rótulos y/o formatos, bitácoras, entre otros a ser utilizados.	M
14.3.1.3	No cuentan con certificados de los patrones de gases medicinales disponibles	C
14.5.1	No cuentan con especificaciones de materiales de empaque (termoencogibles, etiquetas)	C
14.8.5	No disponen de registros de los controles en proceso durante las operaciones de llenado (envasado) de cilindros (temperatura, fugas, presión)	C
14.8.8.3	No cuentan con registros y especificaciones de calidad (integridad) de los termoencogibles en válvulas de cilindros de gases medicinales	C
14.9.2	No se garantiza el registro de despeje de línea en cada una de etapas del proceso productivo.	C

14. BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
15.4.3	No cuentan con registros que evidencien fallas en los equipos	M

15. BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
16.2.6	No cuentan con los certificados de análisis disponibles de los patrones usados en la calibración de equipos.	C
16.2.14	No cuentan con los reportes y resultados de los estudios de estabilidad.	M
16.5.1	No cuentan con todos los registros de controles en proceso por cada lote de producción, por ejemplo: presión, temperatura,	C

	condiciones operativas de los equipos, pureza de los gases, entre otros. Así mismo no se realiza las verificaciones de estos controles por el personal principal.	
16.6.1	Se evidencia que los paquetes técnicos no cuentan con la aprobación y liberación del químico farmacéutico. (Director Técnico).	C
16.7.1.2 16.7.1.3 16.7.1.4	Los resultados fuera de especificación no cuentan con la debida investigación, determinación de la causa raíz y/o adecuada definición de los planes de acciones correctivas y/o preventivas que garanticen la eliminación de la causa raíz.	C

16. DISTRIBUCIÓN

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
17.5	Se evidencia identificación de vehículos que transportan gases medicinales con identificación incompleta o en mal estado.	M

17. PRODUCCIÓN DE OXIGENO MEDICINAL EN SITIO POR PROCESO DE TAMIZ MOLECULAR

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
18.3	No cuentan con registros que demuestren el correcto funcionamiento de alarmas.	C
18.8	Los filtros de retención de partículas se evidencian saturados, no cumplen con la frecuencia de cambio establecida.	C
18.10.2	No cuentan con el mecanismo (soporte de proveedor externo) que demuestre el abastecimiento del gas medicinal (cilindros) en caso de fallas del sistema primario y/o el mismo no sea acorde al tiempo definido durante la calificación del sistema de reserva.	C
18.15	No cuentan con el formato y los registros del uso del sistema de reserva cuando el sistema primario esta fuera de servicio.	C

18. PRODUCCIÓN DE AIRE MEDICINAL EN SITIO POR COMPRESOR

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
19.1.2	No cumplen con la frecuencia establecida para llevar a cabo los análisis de calidad aguas arriba de la red.	C
19.5.3.1	Se evidencia que no cuentan con filtros microbiológicos y/o fichas técnicas del elemento filtrante y contenedor.	C

19. MATERIALES DE ENVASE Y DUCTOS EN LAS INSTITUCIONES HOSPITALARIAS

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
20.2	No cuentan con ficha técnicas del material de la red de distribución.	M

20. RESPONSABILIDAD, CONTROL DE CALIDAD Y PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA EN INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD-IPS

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
21.1	El programa de farmacovigilancia no tiene alcance a los gases medicinales.	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