

1. OBJETIVOS

- Establecer las bases para la clasificación según un análisis de riesgo de los incumplimientos en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para productos fitoterapéuticos, detectadas durante una inspección a un establecimiento que fabrique y/o acondicione productos fitoterapéuticos.
- 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, envase y/o acondicionamiento secundario de productos fitoterapéuticos, incluyendo cualquier proceso unitario requerido para la obtención del producto terminado; por ejemplo, procesos de dispensación, mezcla, acondicionamiento primario, entre otros.

3. INTRODUCCIÓN

Con el fin de mejorar el seguimiento de la calidad, seguridad y eficacia de los productos fitoterapéuticos, 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 3131 de 1998 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales Vigentes.*”
- **Decreto 3553 de 2004 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por el cual se modifica el Decreto 2266 de 2004 y se dictan otras disposiciones.*”
- **Decreto 2266 de 2004 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por el cual se reglamentan los regímenes de registros sanitarios, y de vigilancia y control sanitario y publicidad de los productos Fitoterapéuticos.*”
- **Resolución 5107 de 2005 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por la cual se adopta el Instrumento de Verificación de Cumplimiento de Condiciones Sanitarias para los Laboratorios que elaboren Productos Fitoterapéuticos.*”
- **Decreto 1156 de 2018 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por el cual se reglamenta el régimen de registro sanitario de productos fitoterapéuticos y se dictan otras disposiciones.*” (Artículo 4o. Farmacopeas y Textos de Referencia Oficialmente Aceptados.)
- **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: *British Herbal Pharmacopoeia, American Herbal Pharmacopoeia y sus anexos, British Pharmacopoeia (BP), Real Farmacopea Española, o las que rijan para la Unión Europea, Alemana (DAB), Estados Unidos de América (USP), Brasileira, Mexicana, el Codex Francés, el*

texto de Plantas Medicinales Iberoamericanas - Gupta M.P - CYTED, WHO monographs on selected medicinal plants, monografías de la European Medicines Agency (EMA), monografías de la entidad ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy), Plant Drug Análisis Wagner - Napralert, Flora Medicinal Colombiana, Especies Vegetales Promisorias, en sus ediciones vigentes.

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 5107 de 2005.

5. PERSONAL

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
5.1.1.	No disponen de personal suficiente para cubrir las diferentes jornadas (turnos de trabajo), en las jefaturas de producción y/o control de calidad.	M
5.1.2.	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
5.2.	En el proceso de selección de personal no cuentan con los registros del proceso (verificación de cumplimiento de estudios y experiencia, entre otros).	m
5.2.	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
5.3.2. 5.3.3.	En la inducción y en el puesto de trabajo del personal no cuentan con los registros específicos de entrenamiento en los procedimientos del cargo a desempeñar.	M
5.3.3.	No está documentado el procedimiento para la capacitación, no verifican periódicamente su efectividad, e igualmente no incluyen la capacitación de los cargos principales y el entrenamiento de quienes ejercen las suplencias.	M

6. SANEAMIENTO, HIGIENE Y SALUD OCUPACIONAL

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
6.2. 6.3.	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 disponen de los registros respectivos.	m
6.9.4	Se evidencian implementos de limpieza en las áreas productivas que generan fuente de contaminación o en deficientes condiciones, por ejemplo traperos o mopas que desprenden partículas, escobas, entre otros.	M
6.9.6	Se realiza el lavado y almacenamiento de los implementos de aseo en las mismas áreas de lavado de equipos y utensilios.	M
6.10.1 6.10.2	La dotación de uniformes para los colaboradores se encuentra deteriorada.	M
6.10.7	No tienen un procedimiento, ni disponen de los registros correspondientes al lavado de uniformes con las precauciones necesarias.	m
6.12.8	No tienen un procedimiento, ni disponen de los registros de manejo de los desechos o residuos generados en las áreas de producción y/o control de calidad, tampoco disponen del mecanismo para su correcta identificación, recolección, almacenamiento y disposición final	M

7. EDIFICACIONES E INSTALACIONES

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
7.1	No registran el cumplimiento del programa de mantenimiento preventivo, por ejemplo, a través de un cronograma.	M
7.4	No cuentan con registros (bitácoras) de las actividades de limpieza, independientes del rótulo de identificación utilizado para indicar el estado de limpieza de las áreas respectivas.	M
7.12.5	No llevan a cabo la verificación previa al uso de los instrumentos de medición de pesaje (balanzas).	M
7.12.7	El procedimiento de dispensación no define el orden de dispensación de materias primas, tales como excipientes, materiales fotosensibles, colorantes, saborizantes, entre otros.	M
7.13.7	No disponen de los protocolos, informes y datos primarios para demostrar que el sistema de ventilación se encuentra calificado.	C
7.13.4.2	No cuentan con procedimientos y registros de limpieza y mantenimiento de ductería (ej. Mangueras) utilizadas para el transporte de los productos.	C
7.13.8.1	No controlan las condiciones ambientales en todas las áreas de almacenamiento y producción, por ejemplo: área de ordenes dispensadas, almacenamiento de graneles, entre otras.	M

8.EQUIPOS Y UTENSILIOS

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
8.2	No disponen de protocolos, informes y datos primarios relacionados con la calificación de los equipos de laboratorio, y/o no cuentan con los cronogramas, ni con los registros correspondientes.	M
8.2.3	No cuentan con libros o bitácoras de uso de equipos, donde registren fecha, número de lote, producto, responsable, entre otros. Por otra parte, en los registros de verificación de equipos antes de uso y en los registros de monitoreos ambientales no cuentan con trazabilidad a masas patrón calibradas, buffers, termohigrómetros, según correspondan.	m

9.MANTENIMIENTO Y SERVICIO

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
9.1 9.2	No cumplen el programa de mantenimiento de equipos, evidenciando equipos en mal estado, con puntos de oxido, utilización de cinta, acoples en material no sanitario, entre otros.	M
9.3.4	El sistema de obtención de agua purificada no tiene la capacidad suficiente para el enjuague final de equipos y utensilios, ni para la fabricación y/o los tamaños de lote establecidos y los procesos que lo requieren.	C
9.3.7	No disponen de los protocolos, informes y datos primarios para demostrar que el sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua grado farmacéutico, (por ejemplo, agua purificada) se encuentra validado.	C
9.3.7	No disponen de los registros correspondientes a los controles de cambios realizados en el sistema de obtención de agua.	M
9.3.9	No disponen de puntos de uso de agua purificada en las áreas de fabricación y/o lavado de equipos y/o utensilios que entran en contacto directo con el producto.	C
9.6.3	No disponen de los protocolos, informes y datos primarios para demostrar que el sistema de aire comprimido se encuentra calificado.	C

10.MATERIALES

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
10.4	El sistema de registro y control de inventarios no garantiza la integridad de la información (hojas de cálculo y software no validados)	m
10.9.6 10.9.6.1	No disponen de los soportes que demuestren la calificación de los proveedores de materias primas y materiales de envase	m
10.9.7	El material vegetal obtenido o cultivado no cumple con los requerimientos citados en la normatividad aplicable para este tipo de cultivos (normas agro-tecnológicas), según corresponda o aplique	m
10.11	Los procedimientos de reprocesos, retrabajo o recuperados no son claros en cuanto al tipo de producto que se puede	M

	reprocesar y/o recuperar, autorización por parte de calidad para realizar esta actividad, investigación, controles de calidad adicionales, entre otros aspectos	
10.13	Las devoluciones de producto terminado no se ejecutan oportunamente dentro de los tiempos establecidos. No disponen de áreas para realizar el reacondicionamiento de las devoluciones, en caso de que se requiera.	M

11. DOCUMENTACIÓN

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
11.4	No disponen de las evidencias que demuestren que las modificaciones en los documentos han sido revisadas y aprobadas por las personas autorizadas.	M
11.6	No tienen establecido el mecanismo que garantice la revisión periódica de los documentos.	C
11.8	No está documentado el procedimiento de Buenas Prácticas de Documentación, que indique entre otros el manejo de espacios en blanco, anotación de fecha y hora, unidades de medidas, corrección de errores, entre otras.	M
11.11	No disponen del entrenamiento del personal en los procedimientos de las actividades ejecutadas.	C
11.14	No garantizan que el contenido de etiquetas de los productos, procesos y/o especificaciones de material de envase se ajuste a lo establecido para el producto terminado y/o se realizan cambios en los artes aprobados que no son notificados a la autoridad sanitaria.	M
11.14.24	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
Artículo 4 Decreto 1156 de 2018	El control de calidad no se realiza con respecto a las farmacopeas y textos de referencia oficialmente aceptados	C

12. PRODUCCION

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
12.6	No cuentan con sistemas que permitan la extracción adecuada de polvo en áreas donde se genera excesivo polvo, por ejemplo: dispensación, tableteado, molienda, entre otros	C
12.10	Faltan registros de despeje de línea en cada una de las etapas de producción, así mismo los registros efectuados no cuentan con toda la información, por ejemplo: horas de ejecución, responsables, condiciones ambientales, entre otros	C
12.11	No cuentan con un procedimiento donde se definan los controles en proceso de las diferentes etapas de fabricación	C
12.13	En caso que usen un procesos de soplado para la limpieza de envases y recipientes, éste no incluye la aspiración	C

13. CONTROL DE CALIDAD

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
13.10	No disponen del procedimiento y de los registros de comprobación periódica de las pruebas declaradas en el certificado de análisis emitido por el proveedor. (análisis reducido), Así mismo, las materias primas no provienen de proveedor calificado.	M
13.17.1	No disponen de protocolos e informes con sus respectivos datos primarios que demuestren que el procedimiento de limpieza se encuentra validado en cada línea de fabricación.	M
13.17.1	No disponen de protocolos, informes y datos primarios correspondientes a la validación de técnicas analíticas para determinación de trazas de principio(s) activo(s) y detergente(s).	M
13.17.1	No están incluidos todos los productos en la matriz de ponderación del peor caso, ni todos los equipos como utensilios utilizados en dispensación, fabricación y envase.	M
13.17.1	Los procedimientos de limpieza no están estandarizados (por ejemplo: cantidad de agua utilizada, tipo de detergente, temperatura, tiempos de contacto, entre otros).	M
13.17.1	No existe un criterio de selección del tipo de detergente (ej. alcalino, presencia de aroma (perfumado), estado físico y solubilidad (en polvo), etc.).	M

13.17.1	No existe un criterio para la selección de puntos de muestreo para análisis de trazas y no está justificado el tipo de muestreo aplicada (aguas de enjuague o hisopado).	M
13.17.1	No existen 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.	M
13.17.1	El cálculo de límite de aceptación de residuo no fue determinado con el uso de tres métodos diferentes.	M
13.17.1	La determinación de los parámetros para la validación de técnicas analíticas no cubre el criterio de aceptación para el análisis de trazas.	M
13.17.1	No disponen de registros que demuestren la estabilidad en muestras para análisis de trazas de principio(s) activo(s) y detergente(s).	M
13.17.1	Durante la validación de técnicas analíticas para determinación de trazas no realizan ensayos de recuperación en los distintos tipos de materiales de equipos de fabricación y envase que entran en contacto con producto y en consecuencia los cálculos no consideran el factor de corrección para el reporte de resultados de trazas, según aplique.	M
13.17.1	La validación de limpieza no incluye todos los criterios de evaluación para trazas de principio activo, detergente y recuento microbiológico requerido.	M
13.17.1	No hay verificación del mantenimiento del estado validado de limpieza.	M

14. GARANTÍA DE LA CALIDAD

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
11.14.24	No disponen de reportes de desviaciones o éstas 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.	C
2.1.3.1.2 (Resolución 3131 de 1998)	Los cambios relacionados con nuevos productos, procesos y/o áreas, no son notificados al Invima.	C
	La realización de cambios asociados a las BPM (producción, control de calidad, mantenimiento, almacenamiento, entre otros) no están alineados con lo establecido en el procedimiento respectivo.	C
14.1.1	No está documentada la revisión del programa de garantía de calidad (frecuencia, actividades a evaluar, responsables, y manejo de hallazgos) que permita la obtención de resultados para la evaluación de la eficacia del sistema y la adopción de medidas correctivas cuando aplique.	M
14.3.6 14.3.7	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.	M
14.4.2 14.4.4	La ejecución del retiro de productos del mercado no describe o no asegura que 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
14.4.6	Falta definir los tiempos máximos para la toma de acciones de acuerdo con el riesgo del producto objeto de retiro del mercado.	M
14.4.6 14.4.9	En el procedimiento de retiro de productos del mercado, no se considera presentar los informes inicial, intermedio y final que incluyan, entre otros, el o las actas de incineración.	M
14.4.6	No están definidos los planes de acción derivados del motivo del retiro de productos del mercado, según el procedimiento de manejo de desviaciones o no conformidades.	M
14.5.1	En la suscripción de los acuerdos de calidad para prestación de servicios de fabricación falta definir el responsable de la realización de las validaciones de los procesos, farmacovigilancia, entre otros aspectos técnicos.	C
14.6	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).	C
14.6.8	En la ejecución de las auditorías y/o auto inspecciones de BPM	

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
	no se abarcan todos los aspectos relacionados en la normatividad sanitaria vigente para la fabricación y control de calidad de productos fitoterapéuticos.	C
14.6.9	El manejo de auditorías y/o auto inspecciones de BPM, no considera la calificación del equipo auditor en los temas relacionados con Buenas Prácticas de Manufactura y no disponen de los soportes de dicho proceso.	C

15. AUDITORÍAS DE CALIDAD

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
15.1.	La evaluación de proveedores no incluye a los proveedores de servicios críticos para ser auditados (fabricación y análisis, validación de aire, calificación de equipos, disposición de residuos, entre otros).	C
15.2.1.	No contemplan y/o no disponen de los registros de la evaluación de desempeño de los proveedores.	M
15.1. 15.2.2.	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

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