

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 1 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

**ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA
FARMACÉUTICA A ROEMMERS S.A.,
Identificado con RUT: 210231300018.**

En ciudad de Montevideo de la República Oriental del Uruguay, durante los días 3, 4, 5, 6 y 7 de Noviembre de 2014, los suscritos profesionales del **INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS – INVIMA** – adscrito al MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA, se hicieron presentes en las instalaciones de ROEMMERS S.A., ubicado en Camino Maldonado 5634 de Montevideo – Uruguay, con Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación Nro. 002/2014, otorgada por la División de Fiscalización de la Dirección de General de Salud del Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del Uruguay, teléfono: (+598) 2513 0505; Fax: (+598) 2513 0511, con el propósito de evaluar la certificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica tendiente a la renovación de la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura, en respuesta a la solicitud radicada ante el INVIMA con el Nro. 2014083181 del 10/07/2014, Correo electrónico: labroe@uy.roemmers.com.

La visita fue atendida por los siguientes profesionales: **ANALÍA COSTA LA CRUZ** como **DIRECTORA TÉCNICA**; **ANA BELLO FOLGA** como **GERENTE DE GARANTÍA Y CONTROL DE CALIDAD**; **ANDRÉS LACUESTA** en calidad de **GERENTE DE OPERACIONES** y **VIRGINIA MARTÍNEZ** como **GERENTE DE RECURSOS HUMANOS**.

La Representación Legal está a cargo del señor Fernando del Puerto con dirección comercial Camino Maldonado 5634, C.P. 12100 de Montevideo – Uruguay, teléfono: (+598) 2513 0505 y correo electrónico: fdelpuerto@uy.roemmers.com.

El responsable sanitario de la planta auditada es la profesional Química Farmacéutica Analía Costa La Cruz inscrita como Química Farmacéutica en el Registro de Títulos del Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del Uruguay con el número 16033; correo electrónico: ACosta@uy.roemmers.com.

Las actividades a realizar, durante la visita de inspección, fueron programadas de acuerdo al Plan Marco, el cual fue elaborado con base en el Anexo Técnico de la Resolución Nro. 03183 del 23 de Agosto de 1995, Serie de Informes Técnicos 823 de la OMS, Informe Técnico Nro. 32, Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura para establecimientos de Producción Farmacéutica adoptada por Resolución 01087 de Julio de 2001, Resolución 3028 de Agosto de 2008, Decreto 549 de marzo de 2001 y Decreto 2086 de junio de 2010 del Ministerio de la Protección Social.

I. METODOLOGÍA

Para la metodología de inspección el líder del grupo procedió a hacer una presentación ante el equipo administrativo y técnico de la empresa, informándoles que una vez se detectaran oportunidades de mejoramiento durante la inspección, éstas les serían notificadas con el fin de que se implementaran de inmediato las acciones correctivas.

Con fundamento en los indicadores básicos de inspección y conforme con los criterios de evaluación y calificación de los documentos de apoyo descritos, los cuales fueron presentados en forma detallada en la reunión introductoria, se inició la inspección de las instalaciones y áreas de: Producción, Almacenamiento, Control de Calidad y Piso Técnico. Posteriormente se procedió a evaluar en conjunto de forma **ALEATORIA**, por parte del equipo de inspección, los indicadores del "Plan Marco de Inspección BPM de Productos Farmacéuticos", referentes a:

[Handwritten signature and initials]

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 2 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

- Garantía de Calidad
- Control de Calidad
- Saneamiento e Higiene
- Validaciones
- Producción
- Personal y Organización
- Instalaciones
- Equipos y Sistemas de Apoyo Crítico
- Almacenamiento
- Documentación
- Asuntos Regulatorios.
- Materias Primas y Fabricación de medicamentos para investigación clínica.

II. INFORMACIÓN GENERAL DE LA EMPRESA

Establecimiento cuenta con certificado de habilitación para funcionar otorgado por el Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del Uruguay, a través del Departamento de Medicamentos de la División de Evaluación Sanitaria, como laboratorio para la fabricación propia de formas farmacéuticas sólidas, líquidas, semisólidas y líquidas estériles.

Mediante Resolución 2009018748 del 6 de Julio de 2009 emitida por el INVIMA, concedió renovación de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica a ROEMMERS S.A., ubicado en Camino Maldonado 5634 de Montevideo – Uruguay, "por cuanto cumple las Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica para la fabricación de medicamentos con los principios activos y las formas farmacéuticas que se relacionan a continuación:

ESTÉRILES		
PRINCIPIO ACTIVO	FORMAS FARMACÉUTICAS	
COMUNES	LIQUIDOS	Soluciones inyectables de pequeño volumen (Ampollas).

NO ESTÉRILES		
PRINCIPIO ACTIVO	FORMAS FARMACÉUTICAS	
COMUNES	Líquidos	Soluciones, suspensiones y emulsiones.
	Semisólidos	Cremas, geles, ungüentos y pastas.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta, grageas, polvos y cápsulas de gelatina dura.
ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS	Líquidos	Soluciones, suspensiones y emulsiones.
	Semisólidos	Cremas, geles, ungüentos y pastas.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta, grageas, polvos y cápsulas de gelatina dura.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Página Web [http:// www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Handwritten signature and initials

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 3 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

HORMONAS DE TIPO NO SEXUAL (Glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas tiroideas)	Líquidos	Soluciones, suspensiones y emulsiones.
	Semisólidos	Cremas, geles, ungüentos y pastas.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta, grageas, polvos y cápsulas de gelatina dura.

Notas aclaratorias:

1. **COMUNES:** son principios activos no antibióticos betalactámicos y no betalactámicos, no hormonales (de tipo sexual y no sexual), no antineoplásicos, no inmunosupresores y no biológicos.
2. La fabricación de los productos con base en principios activos antibióticos no betalactámicos y hormonales de tipo no sexual (glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas tiroideas), se realiza por campañas en áreas y equipos compartidos con comunes, estableciéndose procedimientos de limpieza validados y/o con determinación de trazas para garantizar que no se presente contaminación cruzada.
3. La esterilización de los productos estériles se efectúa mediante el proceso de filtración esterilizante y en algunos casos, estos se someten adicionalmente a una esterilización terminal por calor.
4. Las modificaciones que se efectúen a aquellas áreas que fueron evaluadas en la presente auditoria deberán ser informadas al INVIMA con el fin de determinar si procede una visita de ampliación para autorizar las modificaciones efectuadas.
5. El anterior concepto técnico, autoriza únicamente la fabricación de los productos con los principios activos y las formas farmacéuticas descritas."

III. ALCANCE

De acuerdo a la carta del alcance suscrita por el Representante Legal y la Directora Técnica de ROEMMERS S.A., con fecha del 3 de noviembre de 2014 se informa que el alcance de la inspección de la renovación de la certificación corresponde a las siguientes formas farmacéuticas con los siguientes principios activos:

NO ESTÉRILES

Principios Activos Comunes:

- Líquidos: Soluciones y Suspensiones.
- Semisólidos: Cremas y Geles.
- Sólidos: Tabletas con y sin cubierta, grageas, polvos y cápsulas duras de gelatina.

Principios activos ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS

- Líquidos: Soluciones y Suspensiones.
- Sólidos: Tabletas con y sin cubierta, grageas, polvos y cápsulas duras de gelatina.

Principios Activos HORMONAS DE TIPO NO SEXUAL (Glucocorticoides, mineralocorticoides)

- Líquidos: Soluciones y Suspensiones.
- Semisólidos: Cremas y Geles.
- Sólidos: Tabletas con y sin cubierta, grageas, polvos y cápsulas duras de gelatina.

Con ampliación de áreas y equipos para la fabricación de sólidos.

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 4 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

IV. SITUACIÓN ENCONTRADA

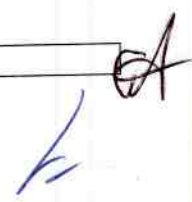
1. GARANTÍA DE CALIDAD

- 1.1. El área de Aseguramiento de la calidad está bajo la responsabilidad de un profesional Químico Farmacéutico – Gerencia de Garantía de calidad y quien reporta en aspectos administrativos y técnicos a la Dirección Técnica y Gerencia General, a gerencia de Garantía Calidad le reportan: validaciones, Jefatura de Calidad; a la Jefatura de Calidad le reportan los encargados de la parte administrativa de calidad, revisión de fundas (batch record), químicos de liberación y e inspectores.
- 1.2. Existe el Manual de calidad, el cual está enmarcado con enfoque de ISO 9001 y BPM este manual describe aspectos de misión, visión, política de calidad, responsabilidades, revisión por la dirección, los aspectos del ciclo PHVA, mapa de procesos y caracterización de los subprocesos, indicadores de gestión y además se encuentra referenciado los documentos donde se especifica los aspectos básicos de Buenas Prácticas de Manufactura tales como manejo de la documentación, controles de cambios, quejas y reclamos, retiro del producto del mercado, acciones correctivas y preventivas, desvíos, calificaciones, validaciones, mantenimiento de instalaciones y equipos, capacitaciones, control de calidad, procesos productivos, auditorías, calibración de equipos, selección y evaluación de proveedores, sistemas de apoyo crítico. Este manual es divulgado a la organización se encuentra disponible en la plataforma informática y se entrega en los procesos de inducción al personal.
- 1.3. Para mantenimiento del sistema de gestión de la calidad se derivan cronogramas elaborados a comienzo de año que se encuentran disponibles en el sistema informático ISOKEY y en el cual se dispone de la herramienta para elaborar los cronogramas, realizar seguimiento y subir los soportes de cumplimiento, así mismo permite visualizar el avance.
- 1.4. El establecimiento dispone del procedimiento de auditorías internas las cuales son efectuadas a través del año donde se incluyen las diferentes áreas, se manejan para las áreas de producción, control y almacenes periodos anuales, las auditorías se realizan de manera objetiva donde se revisan todos los procesos de la planta, en el equipo auditor no se incluye personal del área, las oportunidades de mejora o desviaciones son enviadas y subidas al sistema informático ISOKEY (iconos de desvíos-capas, mejoramiento u otro), para su seguimiento y cierre, allí se encuentran descritas las actividades de acciones correctivas, acciones de mejora, planes de acción, seguimiento para reporte final y cierre, se dispone de los soportes de la calificación y entrenamiento de los auditores internos.
- 1.5. El procedimiento de auditorías incluye lo correspondiente al grupo de auditores los cuales son formados de manera interna en la planta, señala además las etapas de la auditoría como preparación listas de chequeo, objetivos, normatividad de aplicación, generación del informe donde describe los hallazgos los cuales son contemplados como críticos, mayores y menores. Los hallazgos son analizados e investigados y el área auditada genera análisis de causa raíz, el plan de acción, correctivos y su cumplimiento, se verifica el grado de efectividad por parte del área de Garantía de la calidad.
- 1.6. Se tuvo a la vista el programa anual de auditorías 2014 es administrado desde el sistema informático ISOKEY desde comienzo de año se realiza la programación, donde se define el grupo auditor el alcance de la misma, las fechas programadas, en la herramienta se suben los informes, y los soportes de cumplimiento según se ejecuta el respectivo plan, las desviaciones se suben al sistema informático según si aplica desvíos o acciones correctivas el seguimiento lo realiza el área de Garantía de la Calidad.
- 1.7. Se encuentra implementado el diligenciamiento y análisis de las desviaciones o eventos presentes en los procesos operativos, administrativos, o de auditoría, para estas desviaciones se levantan las CAPAS generadas como desviaciones o incidentes, las mismas son llevadas en el sistema informático ISOKEY, el sistema asigna el número consecutivo, se inicia todo el proceso de acciones inmediatas, análisis de causas, acciones correctivas y preventivas, así como la evaluación de la eficiencia por parte del área de aseguramiento de la calidad. Se tuvo a la vista algunos registros de las desviaciones ocurridas, con la aplicación de la herramienta informática que permite visualizar el estado, seguimiento




y soporte de las acciones tomadas para el cierre respectivos, **sin embargo no se identifica la causa raíz más probable y los soportes de cierre y seguimiento de las mismas se suben de manera resumida lo que no permite identificar claramente las acciones de análisis, cierre y seguimiento para cada uno de las desviaciones levantadas, no se dispone de otros soportes físicos disponibles, no se encuentra definido tiempos para el seguimiento de las acciones implementadas como medición de la eficiencia.**

- 1.8. Revisión anual de producto se realiza para los productos manufacturados por la organización, se seleccionan los manufacturados en número de lote superiores a 10 lotes, se reviso el informe de los productos (Convertal losartan 50 mg tabletas, Martesia capsulas 150 mg) la revisión involucra todos los lotes del producto manufacturados en el periodo a evaluar, se revisan y grafican todas las variables analíticas, se saca las estadísticas promedio mínimo, máximos, DSR, se revisan de igual manera las variables del procesos, rendimientos, conciliaciones, estabildades, farmacovigilancia, desvíos, fuera de especificaciones de calidad, controles de cambio, quejas otras.
- 1.9. La organización cuenta con dos sistemas para canalizar y realizar seguimiento, análisis y cierre a las diferentes quejas que se puedan presentar, una herramienta "E Logistic", es utilizada para las quejas entre las empresas del grupo corporativo, y otra para canalizar las quejas externas y de calidad que se puedan presentar de Roemmers, para estas quejas se lleva el control en el sistema informativo ISOKEY, una herramienta administrada por el área de aseguramiento de calidad donde se le asigna el numero de consecutivo, y se le realiza el análisis de causas con las áreas involucradas, el sistema permite programar las acciones inmediatas, las acciones correctivas, acciones preventivas y el seguimiento por parte del área de aseguramiento de calidad, el sistema envía las alertas en las áreas involucradas para gestionar las actividades programadas y posterior realizar el cierre, está establecido los tiempos de respuesta, se revisaron las siguientes quejas Nro. 6216-2013, 5442-2013 se puede evidenciar todo la trazabilidad y gestión adelantada por la organización para el cierre de la misma análisis de las quejas incluye el análisis de posibles lotes relacionados con el defecto, está implementado las revisiones periódicas de las mismas para identificar las recurrencias en los informes de revisión por la dirección los cuales se realizan una vez al año.
- 1.10. Las devoluciones son recibidas en las instalaciones de Roemmers - Punta de Rieles, en el procedimiento el manejo para cada caso, productos vencidos o próximos a vencer, problemas de defectos o de calidad, el destino puede ser la destrucción o el reanálisis dependiendo del número de unidades devueltas y del producto en particular, estado y fecha de vencimiento, los formatos permiten tener una adecuada trazabilidad, **sin embargo los registros no indican la causa de la devolución.**
- 1.11. Se observa registro diligenciado para varias unidades de diferentes referencias comerciales devueltas donde se identifica el producto, lote, fecha, cantidad, disponen de las órdenes de análisis de control de calidad y el concepto de aprobado cuando aplica para la incorporación nuevamente al inventario.
- 1.12. Se cuenta con el procedimiento de retiro del producto del mercado. El mismo contempla la clasificación de los retiros según el grado de riesgo en Clase I, Clase II y Clase III. Está conformado un comité de recogida de producto conformado por las Gerencias y Jefaturas de la organización, a la fecha solo se han realizado simulacros, se dispone de los registros de reunión y selección del producto y lote a simular la recogida, los correos de comunicación, el envió de la información por parte de la distribuidora con los datos de las farmacias y droguerías en los cuales se entregan las unidades, el informe, la herramienta de AXAPTA como control de los inventarios permite ubicar rápidamente el lote y las unidades en la distribuidora, farmacias y droguerías.
- 1.13. Se contempla cada año realizar los simulacros de retiros del producto; se observó registros de retiro por orden de la autoridad sanitaria del producto (INTOLAC de lote 00406 (materia prima contaminada con trazas de cloranfenicol), el informe incluye el número de unidades recolectadas del lote en mención, los simulacros involucran bloqueo en el sistema de control de inventarios AXAPTA, comunicación a los distribuidores, farmacias, droguerías, fuerza de ventas, supervisiones, y otras instituciones se observó registros de distribución del producto, reporte de rastreabilidad a nivel interno y



externo, **sin embargo los informe de recogida y simulacros no incluyen las actas del comité ni los anexos de la destrucción del producto.**

- 1.14. Para la inclusión de los nuevos proveedores se dispone de procedimiento en el que se incluye datos de costos, estabildades, datos de control de calidad, especificaciones, referencias entre otros, luego que son incorporados y de conformidad y con lo evidenciado en el procedimiento de calificación de Proveedores y terceristas, Laboratorios Roemmers S.A., adquiere materias primas, material de envase y embalaje de proveedores calificados y aprobados. se efectúa una evaluación periódica de los proveedores a través de seguimiento periódico de las diferentes entradas de materiales donde se hace seguimiento a rechazados presentados. Se presentó programa de auditoría anual de proveedores para el año 2014 evidenciando registros para los proveedores que suministran materia primas, material de envase y empaque, prestadores de servicios y terceros.
- 1.15. Disponen de listado de proveedores aprobados y los soportes que de cada evaluación, la evaluación incluye evaluación de su sistema de calidad (certificación de ISO /BPM o otras), datos del desempeño del proveedor incluyendo datos de calidad y rechazo de algunas de las entradas y el cumplimiento de las entregas y datos de la auditoría realizada de los proveedores ubicados en el territorio de Uruguay, los demás proveedores se les solicita certificaciones incluyendo las de BPM.
- 1.16. Se dispone de cronograma para el desarrollo de las actividades de auditorías a proveedores, los críticos son evaluados cada dos (2) años, los demás tienen otra frecuencia, el cronograma y los soportes del desarrollo de esta actividad son subidos al sistema informático ISOKEY, se visualiza los informes respectivos. Se revisaron los informes de auditoría de los proveedores de servicio de lavado de uniformes (lavadero el Trebol) y el prestador de algunos servicios de control de calidad (Beltram Zunino), **sin embargo el informe de la auditoria del lavadero El Trébol se encontró incompleto y esta se ejecuto a finales del 2013.**
- 1.17. La liberación del producto al mercado para su comercialización la efectúa el área de Garantía de Calidad a través de profesionales Químicos Farmacéuticos entrenados para realizar esta actividad, esta actividad se realiza una vez revisada la documentación y la verificación de las desviaciones y rendimientos presentados en el proceso, la liberación se realiza en el sistema informático y con la colocación de los rótulos de aprobado sobre el producto; la revisión y liberación se realizar una vez las áreas de manufactura, y control de calidad, hayan revisado sus registros correspondiente a la parte del proceso adelantada. Existe personal dedicado a la revisión de los paquetes técnicos de fabricación, la revisión se realiza siguiendo las lista de chequeo de conformación del paquete técnica para cada una de las etapas de fabricación incluyendo las de control de calidad, el paquete técnico se encuentra conformado por los siguientes documentos : ordenes de fabricación, envasado y acondicionamiento, etiquetas de pesada, etiquetas de equipos y áreas limpias, liberaciones de línea, instructivos de manufactura, constancia de cambios y desvíos, certificados de análisis, rendimientos

2. CONTROL DE CALIDAD

- 2.1. El establecimiento cuenta con un laboratorio de control de calidad fisicoquímico y microbiológico, ubicado en áreas independientes a las de producción, las cuales se observan en buenas condiciones de iluminación, orden, mantenimiento y limpieza.
- 2.2. En el laboratorio de control de calidad fisicoquímico se tiene establecido realizar los análisis fisicoquímicos a materias primas, producto terminado y materiales de envase y empaque.
- 2.3. El laboratorio de control de calidad fisicoquímico se encuentra dotado de los siguientes equipos e instrumentos: Balanzas analíticas, pHmetro, TOC, UV-VIS, cromatógrafos HPLC y UPLC, cromatógrafo de gases, disolutores, desintegradores, polarímetro, entre otros.
- 2.4. El laboratorio de control de calidad microbiológico cuenta con una sala de incubadoras, un área para controles higiénicos y un área de control de esterilidad dotada con una esclusa de ingreso. Este laboratorio cuenta con los equipos e instrumentos necesarios para la realización de los análisis (recuentos y potencia microbiológica), tales como: Balanzas analíticas, pHmetro, incubadoras para

cd

[Handwritten mark]

hongos y bacterias, horno de esterilización y despirogenado, autoclaves, cabinas de flujo laminar, entre otros.

- 2.5. Los equipos de los laboratorios de control de calidad fisicoquímico y microbiológico se encuentran calificados y/o calibrados según el caso. Se tuvieron a la vista los reportes de calificaciones de los equipos: cabinas de flujo laminar, autoclaves, incubadoras, refrigeradores (heladeras), balanzas, disolutores y cromatografos HPLC, los cuales son realizados internamente o por empresas externas y se encontraron conforme a los criterios de aceptación y según lo establecido en cronograma de calificaciones. Todas las calibraciones y calificaciones solicitadas fueron trazadas a estándares de referencia certificados y a instrumentos de medida calibrados.
- 2.6. Los equipos cuentan con instructivos de uso y limpieza además de los formatos para el registro de cada actividad, los cuales son diligenciados oportunamente. Se tuvieron a la vista los registros del Phmetro, HPLC y de las columnas cromatográficas.
- 2.7. El laboratorio cuenta con las siguientes farmacopeas vigentes: Farmacopea Americana USP y Farmacopea Británica BP.
- 2.8. Las balanzas analíticas son calibradas por una empresa externa y son verificadas internamente, además llevan un control diario a partir de pesas certificadas. Se tuvieron a la vista los registros de verificación diaria.
- 2.9. El laboratorio dispone de equipos de seguridad adecuados, campanas de extracción para ácidos y para solventes, duchas, kit de derrames, lavajos y extintores. El funcionamiento de las duchas y lavajos es verificado semanalmente conforme los registros que se tuvieron a la vista. Así mismo, el personal del área cuenta con elementos de protección como gafas protectoras, guantes, máscaras contra gases y polvos, uniforme y las respectivas fichas de seguridad para el manejo de los reactivos.
- 2.10. Los residuos y desechos químicos generados de los análisis fisicoquímicos se recolectan en recipientes para su entrega al área encargada quien los almacena hasta su disposición final por parte de una empresa externa. Los residuos generados en el área de microbiología reciben esterilización previa para su disposición y entrega al tercero.
- 2.11. En el laboratorio de control fisicoquímico se dispone de estándares primarios, secundarios y working estándar vigentes para llevar a cabo los diferentes ensayos, los cuales son identificados y almacenados bajo condiciones controladas de temperatura (medio ambiente, refrigeración o congelación) y humedad relativa. Cuentan con un procedimiento para el uso de estas sustancias estándar que contempla cuando corresponda el secado previo o la determinación de la humedad durante su uso. La fecha de vencimiento de los patrones primarios es controlada mediante revisión de la información suministrada periódicamente por el proveedor de los mismos en su página web, en cuanto a los patrones secundarios estos son estandarizados a partir de una materia prima definida y definen una vigencia de dos años para su reanálisis o la vigencia máxima como la fecha de vencimiento de la materia prima si esta es inferior a los dos años. **No obstante se encontró que no se cuenta con estándares de impurezas para la realización de los análisis de pureza cromatográfica, impurezas y/o adecuabilidad del sistema de acuerdo a cada caso.**
- 2.12. Cuentan con cepas ATCC certificadas para los respectivos controles de calidad de medios de cultivo, productos y controles microbiológicos. Se verificaron las condiciones de almacenamiento de las cepas y medios de cultivo, los cuales son mantenidas en refrigeración (heladera) a una temperatura entre 2 y 8°C, el registro de estas condiciones es electrónico y se realiza a diario cada 15 minutos. Estos registros fueron verificados y se encontraron dentro de especificaciones.
- 2.13. Así mismo cuentan con un procedimiento para el mantenimiento y conservación de las cepas microbianas. Se tuvo a la vista el registro de historial de las cepas con sus repiques y el control de uso de las mismas, y se observaron los análisis de verificación de pureza, viabilidad e identificación de las cepas, encontrándose conforme lo establecido.
- 2.14. Se encuentra documentada la preparación, el acondicionamiento y conservación de medios de cultivo en el que se contempla la prueba de promoción de crecimiento para cada lote y frasco de medio de cultivo. Se tuvieron a la vista los registros de preparación de los medios de cultivo, del control de stock

y del test de promoción de crecimiento, **sin embargo se encontraron registros con espacios en blanco.**

- 2.15. El almacenamiento de los reactivos se encuentra establecido de acuerdo a la peligrosidad, teniendo así un espacio destinado al almacenamiento de sustancias ácidas e inflamables. La identificación, control, manejo, preparación y registro de reactivos se lleva a cabo según procedimientos escritos, conforme fue verificado.
- 2.16. Adicionalmente se encuentra documentada la preparación, manejo, vigencia e identificación de las soluciones preparadas en el laboratorio, soluciones reactivo y soluciones valoradas. Se verificaron los correspondientes registros de preparación de soluciones reactivo, fases móviles y soluciones volumétricas.
- 2.17. Cuentan con especificaciones y procedimientos de análisis vigentes para los ensayos fisicoquímicos y microbiológicos de materias primas, material de envase y empaque y producto terminado, los cuales se encuentran basados en la Farmacopea Americana USP, farmacopea Británica BP y especificaciones internas. **No obstante se encuentra que no se está realizando la prueba de solventes residuales a materias primas y producto terminado conforme la farmacopea USP vigente y además que las actualizaciones de los métodos analíticos y especificaciones de materias primas y producto terminado no son oportunamente comunicadas y modificadas en el sistema.**
- 2.18. Se tuvieron a la vista certificados de análisis de materias primas, producto terminado y material de envase y empaque cumpliendo especificaciones.
- 2.19. Los estados de calidad de las materias primas, material de envase y empaque y producto terminado son manejados a través del programa AXAPTA.
- 2.20. Se tuvo a la vista el procedimiento para el manejo de resultados fuera de especificación en el que se contempla la investigación, el reporte, el análisis de causas y las acciones.
- 2.21. Cuentan con un programa de monitoreo microbiológico de ambientes (aire y placas de exposición) en áreas clasificadas y de control microbiológico a personal (guantes) y superficies, en donde se contemplan los puntos de muestreo, la frecuencia, los límites de alerta y acción, entre otros. Se tuvieron a la vista los registros de resultados de los mismos y las tendencias del año, encontrándose conforme las especificaciones.
- 2.22. El laboratorio de control de calidad es responsable de la realización de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos del agua purificada tanto para el monitoreo del pretratamiento como del loop de distribución y los diferentes puntos de uso. El agua es muestreada y analizada en los diferentes puntos de pretratamiento y en los puntos de uso conforme un cronograma y el procedimiento establecido. Se tuvieron a la vista los resultados de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos del agua purificada en los diferentes puntos de muestreo y uso, encontrándose los mismos dentro de las especificaciones establecidas conforme la USP vigente.
- 2.23. Cuentan con instructivo para la inspección y muestreo de materias primas y material empaque y envase, en el cual se establece el procedimiento de muestreo, los responsables, las cantidades de cada material, las precauciones y las condiciones de rotulado.
- 2.24. La actividad de muestreo de materias primas y material de envase se realiza en el área de muestreo junto a las bodegas que dispone de una esclusa de ingreso de personal y una esclusa de ingreso de materiales. El muestreo de material de empaque se realiza directamente en los depósitos. Se tiene establecido realizar el muestreo del total de los recipientes de materias primas para asegurar su identidad. Y una vez realizado el muestreo los materiales son debidamente rotulados como muestreados.
- 2.25. El área de almacenamiento de las muestras de retención (contramuestras) de producto terminado se encuentra en las bodegas, **sin embargo el área destinada no es exclusiva para el almacenamiento de este tipo de muestras y su acceso no es restringido.** El almacenamiento de muestras de retención (contramuestras) de materias primas se encuentra en otra área destinada para ello. **No obstante se encontraron en esta área implementos de aseo mal ubicados y fuera de su lugar de**




almacenamiento, además que su uso se encuentra compartido para el almacenamiento de materiales del área de Tecnología e informática además de alimentos.

- 2.26. Las condiciones de temperatura y humedad de las áreas de almacenamiento de contramuestras se encuentran controladas mediante el registro por medio de dataloggers de la temperatura y la humedad.
- 2.27. Respecto a la limpieza de las áreas de contramuestras se encontró que **no se les realiza limpieza con la frecuencia establecida, y además que el formato de registro de limpieza del área de almacenamiento de muestras de retención de materias primas no corresponde al área mencionada.**
- 2.28. La aprobación y/o rechazo de las materias primas, producto terminado y del material de envase y empaque es responsabilidad de Control de Calidad, quienes a su vez deben actualizar el estado de calidad de cada material en el sistema e identificar con los rótulos correspondientes. **No obstante durante el recorrido se encontraron cilindros de nitrógeno sin el rotulo de estado de calidad.**
- 2.29. Luego de la aprobación del producto terminado por parte de Control de Calidad, se remite la documentación al área de garantía de calidad para su revisión y verificación por parte de un profesional Químico Farmacéutico quien es responsable de la liberación de los productos para la comercialización.
- 2.30. Cuentan con un procedimiento para la realización de los estudios de estabilidad de los productos, en el cual se contemplan los estudios de estabilidad natural y ongoing. Además cuentan con otro procedimiento para la realización de los estudios de estabilidad acelerados. En estos se establece la frecuencia de los análisis, la cantidad de muestras, el tipo de ensayos a realizar de acuerdo a la forma farmacéutica, entre otros aspectos.
- 2.31. Para la realización de los estudios de estabilidad natural cuentan con cámaras de estabilidad en condiciones generales de $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $70 \pm 5\%$ HR, $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ HR, y $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $60 \pm 5\%$ HR; y para los estudios de estabilidad acelerada cuentan con una cámara de almacenamiento en condiciones generales de $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ HR.
- 2.32. Las diferentes cámaras de estabilidad cuentan con los reportes de calificación de instalación, operacional y de desempeño. El control de cada condición de almacenamiento es registrado por sistema y diariamente, encontrándose dentro de las especificaciones establecidas.
- 2.33. Además cuentan con un cronograma y protocolos para la realización de los estudios de estabilidad en donde se define el producto, el número de lote, tamaño de lote, fecha de inicio, condiciones de almacenamiento, ensayos, entre otros aspectos. El cumplimiento al cronograma es evaluado anualmente.
- 2.34. Se verificaron productos del programa de estabilidad y se tuvieron a la vista protocolos e informes de Edagan 25 mg comprimidos y Taural 300 mg comprimidos recubiertos, cuyos resultados se encuentran dentro de especificaciones y los análisis ejecutados en los tiempos establecidos. Las especificaciones se encuentran conforme las establecidas y además incluyen los análisis microbiológicos al inicio y al final de los estudios.

3. SANEAMIENTO E HIGIENE

- 3.1 En general las instalaciones destinadas a la producción, control de calidad, almacenamiento, áreas administrativas y otras áreas accesorias de la empresa se encontraron en buenas condiciones de orden. Las diferentes áreas de producción se encontraron identificadas de acuerdo a su estado de limpieza mediante uso de rótulos.
- 3.2 Disponen de baños y vestidores independientes para personal femenino como masculino, los cuales se encontraron debidamente dotados, con casilleros suficientes para las personas que allí laboran. La disposición de los vestidores es de tal forma que se divide en secciones claramente separadas, tratadas como áreas negras y otras como grises, en donde se hace la postura de los uniformes de circulación general por planta.
- 3.3 Para el ingreso de personal a áreas de producción, están documentadas las restricciones de no usar joyas, no comer o mascar chicle, no fumar, no ingresar alimentos ni bebidas, no uso de maquillaje, entre otras más. Así mismo se encuentra documentada las restricciones de ingreso de personal a

cualquier área de la planta productiva con enfermedades infectocontagiosas o heridas abiertas o expuesta de la piel.

- 3.4 El personal que ingresa a las áreas productivas antes de ingresar a las mismas, debe realizar el lavado manos, para lo cual se tiene avisos alusivos sobre el tema ubicados en vestidores generales, **pero no señala la forma apropiada para llevar esta actividad en el respectivo sitio.**
- 3.5 Está documentado el tipo de uniforme a usar de acuerdo a las actividades o procesos que se realizan, encontrando que se dispone de uniforme para circulación por áreas generales de la planta y uniformes adicionales o específicos para uso en los diferentes sectores de manufactura o de dispensación. Para las áreas controladas pero no clasificadas, es decir, donde se lleva cualquier proceso productivo en el cual no se tenga producto o materiales de envase primario expuestos al medio ambiente, se utiliza el uniforme de áreas generales el cual lo conforma gorro, casaca (camisa) manga larga, pantalón y zapatos; en tanto para áreas controladas y tipificadas como clase ISO 8 o 7, siempre se sobrepone gorro, tapabocas, overol (denominado, enterizo o mameluco), cubre-zapatos descartables, y se adiciona en la postura tapabocas o mascarillas de aire y guates de látex. En cuanto a los guates látex, en las normas generales de higiene está documentado las condiciones de uso y precauciones de cambio, **sin embargo para el caso del proceso de fraccionamiento de materias primas, no se encontraba documentado su manejo de tal forma que evitara riesgos de contaminación cruzada dado que son utilizados para durante todo el proceso de fraccionamiento de una orden con diferentes excipientes o principios activos.**
- 3.6 Está documentado los pasos, el tipo de uniforme y restricciones para el ingreso de personal a las áreas de producción, según el nivel de acceso por las mismas y la actividad a realizar. **No obstante lo anterior, no se tenía documentado los pasos a seguir en la postura del uniforme al ingreso del área de lavado de equipos y utensilios de fabricación.**
- 3.7 En diferentes sectores de producción se encontraron dotadas de los elementos y utensilios adecuados para los procesos de limpieza y sanitización tanto de áreas como de equipos. Así mismo está documentado su manejo, limpieza, remplazo y sanitización de los mismos.
- 3.8 Se tuvo a la vista los procedimientos de limpieza de las áreas de producción de medicamentos, conforme están segregadas, esto es áreas clase ISO 8, ISO 7 y otras controladas pero no clasificadas. En dichos documentos, se establece el orden y la frecuencia de aplicación con base en criterios establecidos. Los tipos de limpieza establecidos para áreas de proceso son: superficial y radical. La primera aplica para lotes consecutivos de un mismo producto o en la dispensación de materias primas de un mismo producto o de una misma materia prima para varias órdenes distintas, en tanto que la segunda, siempre aplica para cualquier cambio de producto y para cuando se dispensa principios activos en el proceso de fraccionamiento. Al respecto se cuentan con los formatos registro de esta operación para las diferentes áreas los cuales siempre son anexados a los registros históricos de manufactura de producto. Los procedimientos tienen alcance suficiente para todos los elementos o mobiliario fijo o móvil que se localice dentro de las áreas. **No obstante lo manifestado, el procedimiento respectivo no se describía en forma clara la metodología a seguir para efectuar la limpieza a pesar de tener establecido un orden, además no precisaba las precauciones o requisitos de limpieza de los equipos fijos o móviles que se encuentren dentro del área; así mismo, para áreas de envasado de comprimidos, se tenía establecido seguir el proceso de limpieza definido a estuchadoras, el cual no es acorde al proceso y la condición de operación para productos expuestos al medio ambiente.**
- 3.9 Se dispone de diferentes procedimientos de limpieza de equipos de áreas productivas, en estos se establece los pasos a seguir, la vigencia de la misma, la identificación según instrucciones de rotulación, protección para su traslado del área de proceso hacia el área de lavado y viceversa, entre otros aspectos relacionados. La limpieza de reactor de producción de semisólidos el limpiado en sitio por medio de programa automático (CIP).
- 3.10 Como agente sanitizante de equipos, se utiliza alcohol al 96% y no se hace rotación teniendo como base los controles higiénicos definidos y registrados por el establecimiento en áreas de producción.




Están documentadas las normas de higiene para el personal donde se observa restricciones de ingesta de alimentos, fumar, uso de joyas, maquillaje, el ingreso de personal con enfermedades infectocontagiosas, no mascar chicle, entre otras normas de comportamiento e higiene personal y de conservación de las condiciones de limpieza de las áreas.

- 3.11 Está claramente establecido el tipo de uniforme a emplear en las diferentes áreas de la planta, el lugar de postura, la frecuencia de su cambio. Todo el personal durante la inspección se encontró con el uniforme correspondiente al área de trabajo conforme a lo establecido en los procedimientos o documentos relacionados con el uso de uniforme.
- 3.12 Se tiene documentado el procedimiento de lavado de uniformes, donde se indica la segregación de uniformes por colores/secciones de fabricación, tipo de solución empleada en el lavado, doblado y alistamiento, marcado, todos los uniformes excluyendo los enteritos (uniforme usado en las áreas de producción donde hay exposición de producto) son enviados a lavado por una empresa externa, los uniformes denominados enteritos (uniforme completo - overol) son lavados en la lavandería de la empresa acorde a procedimiento definido. La empresa se encuentra sometida a auditorias periódicas y se encuentra como proveedor aprobado, **sin embargo durante el recorrido se observo uniformes limpios en bolsa sobre el piso en el área de vestieres.**
- 3.13 El personal que interviene en los diferentes procesos cuenta con la dotación requerida que incluye uniformes y elementos de seguridad que son demandados según las áreas de desempeño. Se observó procedimiento de manejo de los elementos de protección los cuales están definidos para cada cargo, se cuentan con registros de entrega por de los elementos (guantes, cofia, respiradores, zapatos, guantes). Los elementos de seguridad, tales como calzado punta de acero, gafas de seguridad, guantes de nitrilo, máscaras de seguridad facial, son entregados bajo registros firmado por el usuario, y su limpieza está bajo la responsabilidad del dueño.
- 3.14 Los extintores son revisados y evaluados por personal de la organización, se cuenta además con los sistemas contra incendios como hidrantes, tanques de agua para incendio, equipos de emergencia, los registros de verificación incluyen revisión de la vigencia, revisión de manómetros, entre otros.
- 3.15 Están señalizadas en toda la planta las rutas de evacuación e identificadas las salidas de emergencia.
- 3.16 Se encuentran documentado el Plan de Seguridad y Salud Ocupacional, el marco normativo se ajusta a los lineamientos de OHSAS 18001 V-2007, por cuanto la organización se encuentra certificada en este sistema de calidad. Se encuentran definidas cada una de las responsabilidades de las diferentes gerencias en el marco de la seguridad y salud en el trabajo, las áreas de enfoque son la seguridad, la salud, las capacitaciones y la señalización – comunicaciones.
- 3.17 Disponen de panorama de riesgo para cada una de las áreas de la organización donde se realiza la ponderación y clasificación en la categoría de riesgo (bajo, medio y alto), las acciones a tomar se ingresan como un incidente en el sistema informático ISOKEY para el seguimiento y cierre.
- 3.18 Las actividades implementadas para el año 2014 en el marco de Salud ocupacional y seguridad industrial incluyen los comunicado, señalizaciones, folletos para el ingreso de personal, elementos de protección personal, hojas de seguridad, brigadas de emergencia, instructivos de seguridad, manejo de incendios, medición de ruido, investigaciones en incidentes y accidentes de trabajo entre otras, disponen de los registros de la ejecución de cada una de las actividades anteriormente mencionadas
- 3.19 No se dispone de planta de tratamiento de aguas residuales ni se realiza monitoreo de las mismas por cuanto la legislación de Uruguay no lo exige.
- 3.20 Disponen del procedimiento y registros de los simulacros de evacuación realizados, el informe incluye los registros de las diferentes etapas desde cuando suena la alarma, hasta el desalojo de la última persona, se toman las acciones respectivas para mejorar el proceso.
- 3.21 El manejo de los residuos peligrosos y no peligrosos, sólidos y líquidos se encuentra documentado, el mismo incluye la clasificación, recolección, segregación. Estos son almacenados temporalmente en área destinada para tal fin antes de su disposición final, los que requieren incineración son entregados a empresa externa, algunos residuos son entregados para reciclaje, algunos que requieren ser




enviados con custodio hasta su destrucción, se envía personal de la empresa en cumplimiento de la disposiciones legales de Uruguay, disponen de los registros respectivos.

3.22 El control y manejo de plagas, insectos y roedores se hace de manera semanal a través de un tercero la empresa se denomina (CEPEC Sociedad de responsabilidad Ltda) esta actividad es manejada y controlada bajo la responsabilidad del área de Recursos Humanos, se dispone de trampas, cebaderos. Se tuvo a la vista registros entregados por el proveedor correspondiente al año 2014. La fumigación se hace en áreas externas a las áreas de proceso de fabricación. Disponen de las fichas técnicas de los productos utilizados y del informe entregado por el tercero, **sin embargo se encontró residuos de aves en las áreas donde se ubican en las unidades manejadoras del sistema de ventilación que cubre las áreas productivas.**

3.23 Los exámenes médicos de ingreso y periódicos se realizan acorde a los establecido en la legislación de Uruguay los cuales incluyen historia clínica, examen médico completo, revisión de la audición, visión, vacunas y presión arterial, los exámenes médicos periódicos se ejecutan cada 2 años disponen de los carnet que emite la empresa externa que realiza los exámenes.

3.24 Se ejecutan otros exámenes médicos de manera periódica dependiendo del área y exposición que se encuentra el trabajador entre los que se encuentran: espirometría, audiometría, hemograma, test de testosterona, test visuales, exámenes específicos dependiendo de la exposición de cada trabajador a otras sustancias.

3.25 Se dispone de elementos de protección específicos de acuerdo al área y de acuerdo al proceso acorde a lo definido en una la matriz de elementos de protección personal, disponen de los registros de entrega

4. VALIDACIONES

4.1 Cuentan con un plan maestro de validación cuyo alcance abarca validación/calificación de instalaciones, sistemas apoyo crítico, equipos de producción y de laboratorio de control, procesos, métodos analíticos, métodos de limpieza, software, entre otros. En este documento se establecen los lineamientos generales de las validaciones, las responsabilidades, la metodología, los requerimientos, las frecuencias y otros aspectos.

4.2 El sistema de tratamiento de agua purificada se encuentra validado. Se tuvo a la vista la calificación de Instalación y Operación, las cuales cumplen especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas; además fueron verificados el protocolo y los reportes de calificación de desempeño del sistema de almacenamiento y distribución del agua purificada realizada después de la modificación del loop en el año 2010, con resultados satisfactorios. Tienen establecido realizar una evaluación del sistema cada tres años, **no obstante la evaluación y monitoreo del sistema de tratamiento de agua purificada no se ajusta a la frecuencia requerida conforme a un sistema de apoyo crítico.**

4.3 Cuentan con cronogramas, protocolos y reportes de calificación de los equipos de control de calidad, se verificaron aleatoriamente los siguientes: cabina de flujo laminar, autoclaves, incubadoras, refrigeradores (heladeras), cromatógrafos HPLC, disolutores, balanzas, cabinas de estabilidad, entre otros.

4.4 El laboratorio dispone de la validación de la limpieza que incluye los antibióticos no betalactámicos y corticoides; la cual fue establecida y realizada por línea de fabricación. En esta se contemplan aspectos como características de los equipos, procedimiento de limpieza, agente de limpieza, criterios de selección del peor caso, cálculo de los límites de aceptación de la limpieza, métodos y puntos de muestreo, entre otros, **sin embargo las validaciones de limpieza no incluyen los utensilios utilizados para el fraccionamiento y muestreo.**

4.5 Se cuenta con la validación de limpieza de tanques, mezcladores, granulador, envasadora, tableteadora, entre otros mostrando resultados satisfactorios; **no obstante no se dispone del reporte de validación de la limpieza realizada a la encapsuladora Macofar y finalizado en julio de 2014.** Se tuvo a la vista la validación de limpieza del equipo XL Cota para la Quetiapina, el informe de validación de la metodología analítica para determinación de trazas que contempla los límites de detección y cuantificación.

CA

E

- 4.6 Además cuentan con los resultados de la validez de la limpieza conforme los resultados microbiológicos, se tuvieron a la vista los resultados correspondientes al equipo granulador Pilot Lab.
- 4.7 Se realiza monitoreo periódico de trazas, **sin embargo no se encuentra establecida ni documentada la frecuencia de monitoreo de trazas de la limpieza de los equipos.** Se tuvo a la vista los resultados del monitoreo de trazas realizado a la llenadora de líquidos CAM LA.
- 4.8 Dado lo anterior, la fabricación de antibióticos no betalactámicos y corticoides en áreas comunes se realiza conforme la validación de limpieza y con monitoreo periódico de trazas.
- 4.9 De la misma forma el laboratorio cuenta con las validaciones de las metodologías analíticas para la determinación de trazas y para el análisis de los productos terminados. Estas validaciones incluyen los parámetros de validación conforme el país de registro del producto, **sin embargo algunas validaciones no cuentan con los parámetros de precisión intermedia y robustez conforme la USP vigente y las ICH.**
- 4.10 Las metodologías analíticas utilizadas en los estudios de estabilidad corresponden a las mismas utilizadas en el control de calidad de los productos, las cuales se encuentran validadas, **no obstante se encontró que el método de análisis de compuestos relacionados del producto Taural 300 mg no cuenta con la validación respectiva.**
- 4.11 Se tuvieron a la vista protocolos e informes de las validaciones de las metodologías analíticas de los productos Abaxon comprimidos 0,5 mg y Goval 1 mg tabletas.
- 4.12 Se tuvo a la vista calificación de desempeño de los sistemas de suministro y extracción de aire filtrado de las áreas de producción no estériles, al igual que para las áreas de dispensación de materias primas no estériles, encontrando que se cumplieron los requisitos establecidos para las áreas clasificadas y controladas. Se tuvo a la vista las especificaciones establecidas y los registros vigentes que demuestran el cumplimiento de los criterios de aceptación en cuanto a conteo de partículas no viables (en condiciones estáticas), renovaciones de aire por hora (mayor a 8 para todas las áreas), diferencial de presión del aire (mayor de 5 pascales), entre otros. Se tuvo los registros vigentes, encontrando que se ha dado cumplimiento a los criterios de aceptación definidos en los protocolos de calificación. **No obstante lo señalado se encontró que no existía ninguna calificación vigente de aire filtrado y controlado que es suministrado en los equipos de secado de lecho fluido, de recubrimiento y blistera (WINPACK) con sistema de ventilación directo a cabina cerrada de la misma. Igual situación ocurre para el área de lavado donde superficie de equipos limpios queda expuesta al medio ambiente (lavadero de equipos y utensilios de producción).**
- 4.13 Se dispone de calificaciones de instalación y operación de algunos equipos de producción de medicamentos. De estos se definen los parámetros evaluados y las pruebas realizadas para ello, incluyendo aspectos relacionados con el tipo de material que entra en contacto directo con producto el cual en su mayoría es acero inoxidable 306 o 316, y algunos elementos adicionales son en silicona inerte. Entre las calificaciones observadas que se tuvo a la vista se puede citar los reactor de semisólidos, bombos de recubrimiento, encapsuladoras automáticas y granulador y secador de lecho fluido. Para equipos relativamente nuevos en diseño y tecnología, se cuentan con calificaciones de instalación y operación entregadas por los proveedores de los mismos y también con registros del mismo tipo de calificaciones, en forma mucho más básica, por parte del laboratorio; para el caso de equipos más antiguos, en varios casos solamente se tienen calificaciones de operación efectuadas por el laboratorio en donde se citan pruebas básicas con nivel de complejidad muy bajo.
- 4.14 Se dispone de protocolo de calificación de instalación, operación y desempeño del sistema de aire comprimido. No se cuenta con informe de calificación vigente por cuanto este sistema se ha modificado, según lo informado por quienes atendieron la inspección. El cambio principal radica en reemplazo de un compresor. A pesar de lo indicado, se cuenta con monitoreo de particulado viable, no viable humedad y aceite, en algunos puntos de uso, sin embargo no incluye todos los puntos en los cuales este suministro entra en contacto con superficie de equipo o material de envase primario, que a su vez tiene contacto directo con producto. Las especificaciones de calidad a cumplir en los diferentes puntos de uso son concordantes con la clasificación del área. Los datos obtenidos a la fecha se

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 14 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

encuentran cumpliendo con las especificaciones establecidas y acordes al proceso.

5. PRODUCCIÓN

- 5.1 La empresa objeto de esta inspección realiza la producción de medicamentos no estériles, que no requieren áreas especiales de manufactura, en formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas; así mismo fabrica medicamentos estériles en forma de soluciones de pequeño volumen, conteniendo principios activos comunes. Las formas farmacéuticas líquidas son principalmente soluciones y suspensiones; para el caso de semi-sólidos son cremas y geles y en el caso de sólidos, tiene capacidad para tabletas con y sin cubierta, grageas, llenado de polvos en frascos y llenado de capsulas duras de gelatina. Los materiales de envase en el envase de líquidos o para envase de polvos, es en plástico o vidrio.
- 5.2 Con base en la carta de alcance presentada ante el grupo auditor, la inspección corresponde al proceso de manufactura, envase y acondicionamiento de formas farmacéuticas no estériles líquidas, semisólidas y sólidas, con base en principios activos comunes, antibióticos no betalactámicos y hormonas de tipo no sexual.
- 5.3 Los procesos de dispensación, formulación (o manufactura), envase y acondicionamiento primario y secundario de los medicamentos, está fundamentada en procedimientos escritos y formatos – registro, de las diferentes etapas productivas involucradas. Esto incluye el registro de condiciones a verificar relacionadas con la descripción de los materiales o insumos a utilizar, uso de rótulos de identificación limpieza y uso de las áreas y equipos mediante rótulos, identificación de las personas responsables de ejecución y verificación de las actividades, obligación de uso de elementos de protección personal, datos sobre condiciones de temperatura, humedad relativa y diferenciales de presión de las sala, entre otros.
- 5.4 Las actividades de los procesos relacionadas con la manufactura o recepción de materiales o productos, son sujetas a doble chequeo por el personal responsable.
- 5.5 Dependiendo de la actividad, los procesos se llevan a cabo en salas independientes acordes a los mismos, siguiendo los respectivos procesos y los controles aplicables, **sin embargo se encontró que se estaba llevando en un área un proceso de encapsulado de producto fotosensible sin el debido uso de la luz de sodio es decir a oscuras.** Varios de los procesos de envasado y empaque secundario de los productos se realizan en línea continua, pero en salas separadas y con requisitos acordes al proceso. Es importante resaltar que se dispone de una línea de envasado que tiene tan sólo como separación entre la línea de estuchado y embalaje, una cortina de PVC transparente; teniendo en cuenta la situación, quienes atienden esta inspección consideraron retirar este equipo del alcance de la visita dado que no se blisteo ni ha envasado ningún producto con destino para Colombia.
- 5.6 Para el envasado de polvos y líquidos en frasco, se tiene implementado llevar el soplado de los mismos tanto para material de vidrio así como en material de plástico, disponiendo del respectivo equipo automático el cual se localiza dentro del área de envasado de líquidos, **sin existir evidencia documental que demuestre que esta actividad no es un riesgo de posible contaminación cruzada por el sopleteado y aspirado que hace dicho equipo.**
- 5.7 El esquema de manufactura es por lote de producto y por campañas. Para el caso de manufactura de medicamentos con principios activos antibióticos no betalactámicos y hormonas de tipo no sexual, se tiene establecida y documentada una política de producción de estos en donde se aclara que la forma de producción es por campana y verificación de trazas.
- 5.8 Están definidos y documentados los parámetros de operación de los diferentes equipos para llevar a cabo los respectivos procedimientos de operación de equipos automáticos o semi-automáticos, instrucciones claras de su armado, ajuste, arranque y control, entre otros aspectos, según la complejidad de los mismos o de los requisitos del proceso a ejecutar.
- 5.9 Tienen documentadas las instrucciones para llevar a cabo procesos de acondicionamiento secundario mediante el uso de equipos semi- o automáticos, según se requiera. Los procesos de acondicionamiento secundario se basan principalmente en actividades de etiquetado, estuchado y

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Página Web [http:// www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

CA

K

codificado de producto e insertos (prospectos).

- 5.10 El flujo de personal y materiales está diseñado de manera que minimiza riesgos de contaminación o confusión y son acordes a los procesos desarrollados. **Sin embargo en algunas esclusas de circulación hacia áreas de proceso, se encontró almacenamiento de equipos de controles en proceso y equipos de producción; de otra parte, se contaba con área donde se localiza blisters de comprimidos la cual compartía ambiente con área contigua de acondicionamiento secundario por cuanto no existía una separación total e íntegra entre ambos sectores, excepto por una cortina de plástico transparente. Por otra parte no se tenía documentado las precauciones o requisitos para el ingreso de materiales o equipos de producción hacia las áreas de proceso donde se manipula productos o materiales expuestos al medio ambiente, después de haber circulado por pasillos controlados pero sin aire calificado.**
- 5.11 En el proceso de dispensación se realiza por producto o para varios lotes del mismo producto; así mismo está documentado el orden de dispensación (inicia con excipientes comunes y luego con excipientes especiales (como colorantes o esencias) y finaliza con los principios activos). **No obstante lo indicado en el procedimiento respectivo no se relacionaban los pasos que se deben seguir para la dispensación de materias primas fotosensibles o higroscópicas que actualmente se fraccionan en esta planta.**
- 5.12 Está establecido y documentado los diferentes controles en proceso de los diferentes productos, conforme la forma farmacéutica y la etapa del proceso. Entre los ensayos o pruebas que se incluyen la calidad de impresión de datos variables (lote y fecha de vencimiento), verificación de calibración de balanzas, verificación de volumen o peso de llenado, peso promedio, pH, aspectos organolépticos, densidad, friabilidad, dureza, contenido de humedad y hermeticidad de frascos, entre otros, **sin embargo no se tenía establecido realizar prueba de hermeticidad durante el proceso de envasado para semisólidos envasados en tubos colapsibles de plástico o de aluminio.**
- 5.13 Se cuenta con los equipos e instrumentos necesarios para realizar los diferentes controles en proceso, dispuestos en cuartos independientes dentro de los sectores de manufactura, **pero en algunos casos también se disponían de equipos localizados en las esclusas de ingreso de personal a las áreas de proceso o en el pasillo general de producción donde se hacían algunas pruebas, especialmente las de verificación de peso y contenido de humedad residual.**
- 5.14 Se tiene documentado el cálculo de rendimiento del proceso en algunas etapas intermedias de producción y del producto final; así mismo se tiene definido los rangos aceptables de los resultados obtenidos, según el tipo de producto y la obligación de efectuar investigación de los desvíos que se presenten sobre este aspecto o cualquier otro que se genere dentro del proceso productivo del respectivo producto.
- 5.15 Se encuentra establecida la documentación que conforma el registro histórico de producción de medicamentos en los cuales se incluye los registros relacionados con la orden de producción, fórmula maestra de producción del producto, rótulos de materias primas empleadas, registro de controles en proceso, despejes de líneas, identificación de estado de limpieza de las áreas y de equipos de producción, certificados de calidad de producto a granel y terminado, verificación de documentación y de requisitos del batch record, cálculos de rendimiento, muestras de materiales impresos con datos variables, entre otros documentos.
- 5.16 Toda la documentación y registros relacionados con los procesos de producción de los medicamentos, está disponible y se diligencia en el momento en que se lleva a cabo la actividad.

6. PERSONAL

- 6.1 La estructura organizacional del establecimiento cuenta con los siguientes cargos: Gerencia General a la cual le reportan los cargos de Dirección Técnica, Jefe de Operaciones, Gerente de garantía y control de Calidad, Gerente de Recursos Humanos, Gerente de Finanzas, Gerentes de Marketing, Operaciones Comerciales.
- 6.2 Las actividades de producción, almacenamiento y mantenimiento reportan a la Gerencia de

Operaciones en cabeza de Jefes de Departamentos a estos cargos les reportan los asistentes y auxiliares, preparadores, operarios; Las Jefatura de Control de Calidad Físicoquímico y Microbiológico le reportan a la Gerencia de garantía y control de Calidad, a las Jefaturas de control de calidad les repostan los cargos de encargados, ayudantes, auxiliares, coordinadores, operarios, auxiliares entre otros.

- 6.3 El organigrama identifica la independencia entre las áreas de producción y control de calidad, así como la estructura jerárquica de la organización. Sus funciones están definidas las descripciones de cada cargo y se encuentran acorde al cargo en concordancia con lo descrito en el Informe 32 de la OMS.
- 6.4 Se encuentra disponible documento donde se definen las suplencias de los cargos principales, las mismas aseguran el cumplimiento de los perfiles en la formación académica.
- 6.5 La Dirección Técnica, y las Jefaturas de Control de calidad, Producción y Aseguramiento de calidad se encuentran bajo la responsabilidad de profesionales Químicos Farmacéuticos.
- 6.6 La organización tiene documentado la descripción de todos los cargos de la organización este se encuentra estructurado de la siguiente manera, identificación del cargo, líneas de autoridad y reporte, perfil básico, experiencia necesaria, formación académica, incluyendo las funciones y responsabilidades a desempeñar entre otros, disponen de los registros de entrega a cada uno de los colaboradores, sin embargo entre las responsabilidades y funciones de los cargos de la Dirección Técnica y la Gerencia de Garantía y Control de Calidad está contemplado la liberación del producto al mercado, **sin embargo estas no se encontraron documentadas en la descripción de los cargos.**
- 6.7 Disponen del procedimiento de selección de personal a vincular a la empresa, el proceso de inicia con la solicitud del cargo a la Gerencia de recursos humanos, se realiza la descripción y revisión del cargo y se inicia la búsqueda por medio de los siguientes canales (llamado interno, bases de datos internas, bolsas de empleo, escuelas de enseñanza), se realiza preselección de hojas de vida, entrevista, y exámenes, se selección posibles candidatos, pasa a exámenes médicos, y luego la respectiva contratación, los documentos revisados permiten evidenciar como fue el proceso de selección de trabajador.
- 6.8 El proceso de inducción incluye capacitación de recursos humanos, capacitación por el área de seguridad industrial y salud ocupacional y capacitación por el área de aseguramiento de la calidad, donde se da a conocer toda la organización y sus sistemas de gestión de calidad, Buenas Prácticas de Manufactura y reglas de la organización, disponen de los registros respectivos.
- 6.9 Disponen de listado y registros de los procedimientos a leer para cada uno de los cargos de la organización con el propósito que se conozcan en el proceso de la inducción, por cada trabajador, se dispone de una carpeta o legajos que reposan en el área de recursos humano donde se conserva los datos de la vinculación, contrato laboral, datos de identificación, datos familiares, afiliaciones, datos de la formación académica y datos médicos de salud ocupacional entre otros y los registros de la inducción y la evaluación de desempeño que se realiza a los tres meses de vinculado.
- 6.10 Los exámenes médicos de ingreso y periódicos se realizan acorde a los establecido en la legislación de Uruguay los cuales incluyen historia clínica, examen médico completo, revisión de la audición, visión, vacunas y presión arterial, los exámenes médicos periódicos se ejecutan cada 2 años disponen de los carnet que emite la empresa externa que realiza los exámenes.
- 6.11 Se ejecutan otros exámenes médicos de manera periódica dependiendo del aéreas y exposición que se encuentra el trabajador entre los que se encuentran: espirometria, hemograma, test de testosterona, test visuales, exámenes específicos dependiendo de la exposición de cada trabajador a otras sustancias, se realiza análisis de exudados nasales para los que trabajan en las áreas productivas, **sin embargo en el procedimiento no se incluyen examen de exudados nasales a los operarios de las aéreas de sólidos, dispensación y muestreo.** El seguimiento a los resultados de los exámenes médicos es realizado por una profesional médica que tienen contratada la empresa. Se tuvo a la vista registros de control de exámenes médicos periódicos realizados para algunos cargos.
- 6.12 El plan y cronograma de capacitación anual se realiza de manera anual de acuerdo a las necesidades por las diferentes áreas de la organización, el mismo es coordinador por el área de recursos humano, y

Garantía de la calidad, se llevan los cronogramas y registros en el sistema informático ISOKEY, disponen de los registros de las capacitaciones impartidas a las diferentes áreas entre los temas se encuentran: Buenas prácticas de manufactura, validación de procesos, higiene personal, validación de procesos, llenados asépticos, farmacovigilancia, ISO 17025 y otros. Los registros corresponden a la presentación utilizada, listado de asistencias, algunas capacitación incluyen evaluación.

7. INSTALACIONES

- 7.1 Las instalaciones de este establecimiento se ubican en predio conformado por varios edificios. Todas las áreas de producción se ubican en el primer nivel de una misma edificación (planta baja), incluyendo áreas de dispensación, vestidores generales y pisos técnicos de los sistemas o equipos de producción. En otros niveles o edificios se localizan áreas de almacenamiento, administrativas y restaurante.
- 7.2 En general las áreas relacionadas con producción, control de calidad y almacenamiento de productos y materiales farmacéuticos se encontraron en buenas condiciones de iluminación y ventilación, **sin embargo se evidenció presencia de filtración de agua (goteras) en esclusa de área de granulación y área de lavado.**
- 7.3 Las áreas administrativas, áreas destinadas al descanso, toma de alimentos o baños, se encuentran fuera de cualquier área o sector de almacenamiento o de producción.
- 7.4 Se cuenta con vestidores tanto para hombres como para mujeres, con casilleros metálicos en los cuales se ubica la ropa de calle y se deja transitoriamente la ropa de trabajo cuando se sale a áreas no controladas de producción. Estos se encontraron en buenas condiciones de iluminación y limpieza, **sin embargo en el vestidor de hombres se evidenció lámpara en regular estado de mantenimiento y tanto en éste como en el vestidor de mujeres, se encontró almacenamiento de uniformes de áreas de producción en regular estado de almacenamiento, incluyendo su correcta protección y ubicación.**
- 7.5 Disponen de los planos arquitectónicos en los cuales se identifica las áreas de proceso, accesorias y conexas a las áreas de producción; así mismo se inspeccionaron los planos de flujos de materiales y personal los cuales se consideran concordantes con el tipo de proceso de manufactura o acondicionamiento primario y secundario.
- 7.6 Las paredes, techos, pisos, puertas, lámparas, mobiliario fijo o móvil de las áreas productivas son de materiales no absorbentes, superficies lisas y con terminaciones suaves de fácil limpieza, **sin embargo se evidenció superficies no lisas y de difícil limpieza de algunas paredes y puertas con superficies de madera expuesta al medio ambiente.**
- 7.7 Las áreas productivas se encontraron identificadas de acuerdo al código o nombre del proceso asignado. La identificación del producto y lote procesado en la respectiva área, se lleva mediante rótulos.
- 7.8 En general las áreas de preparación y envasado de productos líquidos, semisólidos y de recubrimiento de sólidos, tienen una configuración de diferencial de presión positiva con respecto a cualquier área contigua de menor criticidad, lo cual conduce a que la mayoría de los casos estos diferenciales sea en cascada. Para el caso de manufactura de formas sólidas, en general el diferencial de presión es negativo frente a la esclusa de circulación de personal o materiales y esta a su vez es positiva con respecto al pasillo con que se comunica.
- 7.9 Se cuenta con pisos técnicos donde se localizan los equipos principales de los de los sistemas de apoyo críticos asignados a las áreas de producción, dispensación y muestreo. Estos se encontraron en buenas condiciones operación, conforme inspección visual, **no obstante en algunas manejadoras de aire se evidenció un regular estado de limpieza y en el caso de la unidad de manejo de aire asignada al área aséptica, adicional a lo ya señalado, se encontró restos de aves (plumas) y presencia de semillas.**
- 7.10 Dentro de las áreas de producción que dispone el establecimiento, se encuentra las áreas de manufactura de medicamentos en solución estéril, sin embargo por decisión de quienes atendieron esta inspección, informaron y solicitaron al grupo auditor que no se incluyeran en el alcance de esta visita. A

pesar de lo señalado, durante el recorrido se evidenciaron su uso, en buenas condiciones de iluminación, limpieza y ventilación, no obstante se encontró que dentro de dicho sector se estaba usando como material de limpieza para equipos de medición de pH, papel absorbente común.

- 7.11 Es importante advertir que por información de quienes atendieron la inspección, se realizaron algunas ampliaciones en cuanto a capacidad instalada de algunas áreas de producción de manufactura de formas sólidas, incluyendo la inclusión de sus respectivos equipos.

8. EQUIPOS Y SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

- 8.1 En general los equipos de producción y de los sistemas de apoyo crítico se encontraron en buenas condiciones mantenimiento. Sin embargo algunas bases de blisteras y bases con rodamientos para transporte de contenedores se encontraron con presencia de puntos de óxido y/o pintura levantada.
- 8.2 El establecimiento está dotado con equipos e instrumentos acordes a los procesos de producción para las diferentes formas farmacéuticas objeto del alcance de la inspección.
- 8.3 Los diferentes equipos empleados en la producción de los medicamentos, están contruidos en material no absorbente ni contaminante y con superficies de fácil limpieza. Se destaca que varias compresoras de diseño antiguo, en algunos casos con estructuras de difícil limpieza expuestas al medio ambiente, han sido reemplazadas por equipos más actuales y mejorados en este aspecto, trabajo que se concluyó en enero del presente año.
- 8.4 Se tuvo a la vista los planos de los sistemas de suministro y extracción de aire filtrado y controlado de las áreas productivas, encontrando que se ajustan por diseño a las condiciones adecuadas para llevar a cabo los procesos productivos. De esto se reitera que todas las áreas de proceso de formas líquidas, semisólidas y sólidas, en las cuales se encuentre producto expuesto al medio ambiente, tiene esclusa(s) para circulación de materiales y/o personal con calificación del aire filtrado, las cuales sirven de separación del ambiente contiguo perteneciente a pasillos generales, los cuales no tienen ningún tipo de calificación a pesar de tener suministros y extracciones de aire, es decir, el pasillo general de circulación de planta productiva siempre tiene un diferencial negativo con respecto a cualquier esclusa que comunica las áreas de proceso.
- 8.5 Dispone de instrumentos de medición de diferenciales de presión, presión hidroneumática, temperatura, tiempo, humedad relativa, generación de vacío, entre otros más, acordes para su empleo en los procesos o controles de los mismos. De estos se dispone su respectiva codificación, localización, clasificación (críticos y no críticos) y su respectiva calibración según su clasificación.
- 8.6 Así mismo se cuenta con procedimiento general y procedimientos particulares para llevar a cabo verificaciones de calibración de instrumentos de medida, los cuales en su mayoría, se realizan internamente, excepto algunos casos y patrones de referencia. El procedimiento establece los requisitos a seguir, dependiendo del caso si esta actividad es contratada o es realizada internamente. Las operaciones de calibración interna que se llevan a cabo son de masa, presión, temperatura, humedad relativa, vacío, velocidad de revoluciones, tiempo, caudal, entre otras. En la revisión aleatoria sobre los registros encontrados, se observó el cumplimiento de los parámetros evaluados acordes al instrumento, su respectivo rango de medición y de trabajo, respaldado con los respectivos soportes de patrones de referencia.
- 8.7 Se cuenta con procedimientos escritos para llevar a cabo el mantenimiento preventivo para equipos de producción y equipos de sistemas de apoyo. Se tuvo a la vista algunos registros relacionados con suministro y extracción de aire filtrado de áreas de producción, de lo cual se evidenció que no se dio cumplimiento oportuno al cronograma establecido para unidad asignada a blistera, correspondiente al año anterior. Están claramente documentadas las rutinas de mantenimiento establecidas acorde a las características del equipo o sistema, sin embargo no se tenían descritas las rutinas de mantenimiento y limpieza de colector de polvos asignado a área de producción (blistera marca WINPACK) ni registros de realización de esta actividad.
- 8.8 Para el mantenimiento locativo igualmente se dispone de procedimiento para realizar el mantenimiento

correctivo, en el cual se indica en forma general los pasos que se deben seguir y los criterios de atención para casos en los que se pone en riesgo las condiciones de la instalación o proceso o de seguridad de los productos. A la fecha no se cuenta con rutinas para evaluar la pertinencia de mantenimiento preventivo.

- 8.9 Se dispone de sistema de generación de aire comprimido el cual se emplea en áreas de producción para operación neumática de partes de equipos y otras actividades, algunas de las cuales entran en contacto con el producto o superficies de equipos o materiales que entran en contacto directo con producto. La conformación del mismo es de dos compresores tipo de tornillo, libres de aceite, conjunto de filtros de condensados, de sub-partículas, secadores (uno refrigerativo y otro de absorción), filtro de carbón activado y finalmente filtros microbiológicos (0,22 micrómetros) localizados en algunos los puntos de uso de producción. Estos últimos, son inspeccionados semestralmente su criterio de cambio es por perdida de integridad la cual es realizada internamente disponiendo del respectivo procedimiento.
- 8.10 Del sistema de aire comprimido se cuenta con calificaciones las cuales a la fecha no son vigentes por cuanto en el presente año se re-emplazo uno de los compresores al igual que desecador. No obstante lo señalado se cuenta con datos recientes de monitoreo periódico sobre control de particulado, microbiológico, humedad y aceite de algunos puntos de uso que están disponibles en áreas productivas con aire clasificado o no. La especificación en cuanto a partículas no viables es acorde con la clasificación del área o el proceso a ejecutar, no obstante lo indicado en el cronograma vigente de verificación no se incluían todos los puntos de uso en los cuales este suministro entra en contacto directo con superficies de equipos de producción que a su vez están en contacto con producto o en contacto directo o indirecto con materiales de envase primario.
- 8.11 Las unidades de manejo de aire filtrado asignadas a las áreas de manufactura de formas sólidas se ubican en área técnica localizado en el piso superior o áreas contiguas y externas de las áreas de producción, cubiertas o descubiertas del medio ambiente exterior. En algunos casos las unidades de ventilación o las zonas donde se ubicaban estas se encontraron en regular estado de limpieza y en el caso particular de la unidad de suministro y extracción de aire para áreas asépticas, se evidenció restos de aves.
- 8.12 Los sistemas de suministro de aire filtrado son inspeccionados anualmente, en el cual se incluye la revisión de los estados de los filtros, sin embargo no se tenía registro de diferenciales de presión de los elementos filtrantes críticos dispuestos en los equipos de suministro o manejo de aire, de tal forma que permita tener certeza sobre su correcto funcionamiento o condición, en forma oportuna. Por otra parte se observó que a pesar de contar con registros de rutinas de mantenimiento de unidades de ventilación de aire de áreas controladas de producción, en varios de estos no registra las condiciones bajo las cuales se han encontrado los filtros finos que han sido sujetos a cambio.
- 8.13 El monitoreo de temperatura y humedad relativa, actualmente es registrado en forma manual, disponiendo de los respectivos sensores en todas los cuartos críticos de proceso o de almacenamiento; así mismo se cuenta con una serie de sensores o transductores de temperatura que se acoplan en varias unidades de ventilación de tal forma que controlan este parámetro ambiental en las salas; en otros casos, similarmente se dispone de sensores de humedad que se acoplan a unidades de ventilación de tal forma que se controla esta condición ambiental en áreas, especialmente para áreas consideradas como secas cuya especificación de trabajo es con humedad inferior a 30%, sin embargo para estas áreas no se cuenta con un estudio que demuestre efectivamente el control de este parámetro durante en forma continua (tan sólo registro único y puntual en la verificación anual de la calificación de los sistemas de aire filtrados clasificados).
- 8.14 Cuentan con un equipo de obtención de agua purificada el cual se encuentra en el piso técnico del laboratorio. El sistema es alimentado de agua potable de la red municipal la cual es tratada mediante cloración, esta pasa por un filtro multimedia de arena, un par de ablandadores de uso alterno, y filtros de partículas. Posteriormente el agua llega a un tanque de agua pretratada que es seguido por los dispensadores de hidróxido de sodio y de metabisulfito para el ajuste de pH y/o la eliminación del cloro

del agua; pasa por un filtro de 5 micras y otro de 1 micra para su posterior ingreso a los dos pasos de la Osmosis Inversa. Luego el agua es dirigida a un tanque de almacenamiento de agua purificada, seguido por el loop de distribución con tubería de acero inoxidable que dirige el agua hacia los diferentes puntos de usos. El agua recircula al tanque de almacenamiento a una temperatura de 20 a 24 °C pasando en su retorno por una lámpara de luz ultravioleta. No obstante durante el recorrido se evidencia que el sistema no cuenta con los puntos de muestreo señalizados.

- 8.15 El sistema cuenta con medidores de conductividad, TOC y temperatura en línea calibrados para el control del agua producida el cual incluye alarma cuando se superan los límites de alerta.
- 8.16 Cuentan con procedimiento y cronograma para el manejo, mantenimiento y sanitización del equipo de obtención del agua purificada además del control en la distribución a los puntos de uso, al cual se le ha dado cumplimiento conforme la frecuencia establecida, esto incluye sanitización del pretratamiento, sanitización del loop, cambio de lámpara Ultravioleta, cambio de filtros, verificación de manómetros, estado de tanques, limpieza de las membranas de osmosis inversa, entre otros.
- 8.17 La planta de generación de agua es sanitizada químicamente con hidróxido de sodio, ácido peracético y ácidos minerales, cada 15 días y el loop es sanitizado dos veces por semana a través de la recirculación del agua a temperatura mayor de 75°C.
- 8.18 El agua purificada es muestreada y analizada en los diferentes puntos de pretratamiento y en los puntos de uso conforme un cronograma establecido y a partir del análisis de riesgo realizado. Se tuvieron a la vista los resultados de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos del agua encontrándose los mismos dentro de las especificaciones establecidas.
- 8.19 No cuentan con sistema de producción de vapor.

9. ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCIÓN Y MANEJO DE INSUMOS

- 9.1 El establecimiento cuenta con depósitos para el almacenamiento de materias primas, material de envase y empaque y producto terminado, las cuales se encontraron en buenas condiciones de limpieza, orden y mantenimiento.
- 9.2 Cuentan con dos áreas de recepción en donde reciben los materiales, los inspeccionan visualmente, limpian y hacen una revisión de orden de compra, factura del proveedor, certificado de análisis, cantidad, número de lote entre otros aspectos para ser registrados para el ingreso conforme a los procedimientos. Una vez ingresan los materiales son dirigidos al área de cuarentena con su respectivo rotulo que incluye nombre, fecha de ingreso, lote, lote del proveedor, cantidad, fecha de vencimiento, condición y firma. No obstante se encontró que los materiales de envase y empaque no son rotulados con la etiqueta de cuarentena amarilla a su ingreso sino que se rotula con una etiqueta blanca que no señala el estado de calidad ya que este lo manejan en el sistema AXAPTA.
- 9.3 Los estados de calidad de materias primas y producto terminado, son manejados mediante el uso de rótulos fijos en las diferentes bodegas así: cuarentena rótulo amarillo, aprobado rótulo verde y rechazado rótulo rojo, los cuales son responsabilidad del área de control de calidad así como los cambios de estado. No obstante los diferentes estados de calidad de los materiales de envase y empaque son manejados mediante un único rotulo de identificación de color blanco en donde no se indica el estado ya que este se asigna y controla mediante el programa AXAPTA el cual a la fecha no se encuentra validado.
- 9.4 El sistema de almacenamiento, control del inventario y manejo de estados de calidad se lleva a cabo a través del sistema AXAPTA, mediante el método FEFO, sin embargo este sistema a la fecha no se encuentra validado.
- 9.5 En las áreas de cuarentena, aprobado y rechazos se encontraron los materiales debidamente identificados, esto es con nombre, número de lote, fecha de vencimiento, estado y firma.
- 9.6 Tanto el área de cuarentena como el área de aprobado cuenta con espacios separados para el almacenamiento de solventes inflamables, sustancias psicotrópicas y además cuenta con refrigerador o cámara fría para el almacenamiento de materiales que así lo requieren. Sin embargo durante recorrido se encontró en el área de cuarentena en refrigeración (heladera) una materia prima rechazada.

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 21 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

- 9.7 Así mismo, durante el recorrido se encontró en el área de aprobado, una materia prima psicotrópica o de control especial fuera del área restringida para su almacenamiento.
- 9.8 También se observa que el almacenamiento de materiales pre-impresos (artes, etiquetas y cajas plegadizas) no tiene acceso restringido y bajo llave.
- 9.9 Cuentan con un área destinada al almacenamiento de las cápsulas duras de gelatina en condiciones de temperatura entre 15 – 25°C y de Humedad entre 35 – 65%. Se tuvieron a la vista los registros de las condiciones ambientales encontrándose la temperatura cinética media y la humedad dentro de las especificaciones.
- 9.10 En el área de bodegas también se encuentran almacenadas las muestras de retención (contramuestras) de producto terminado, no obstante estas no tienen un espacio definido de almacenamiento sino que se encuentran mezcladas con productos terminados aprobados y su acceso no se encuentra restringido y bajo llave.
- 9.11 Las áreas de almacenamiento cuentan con sistemas de control de las condiciones ambientales en donde se registran electrónicamente los datos de temperatura y humedad, los cuales fueron verificados encontrándose dentro de las especificaciones establecidas.
- 9.12 Cuentan con un área de bodega para el almacenamiento de los productos de rechazo; no obstante se encontró que su acceso no es completamente restringido y que el rótulo de identificación del área no abarca todo el espacio establecido.
- 9.13 El área destinada para el almacenamiento de las devoluciones se encuentra en la bodega del distribuidor autorizado.
- 9.14 Tras la verificación de algunos estados de los materiales y su disponibilidad en el sistema AXAPTA, se encontraron las materias primas en estado de cuarentena y los productos terminados aprobados correctamente ubicados e identificados según su estado.
- 9.15 Disponen de un área de despacho de producto terminado.
- 9.16 El aseo y la limpieza del área de almacenamiento es controlada mediante un registro, **no obstante en dicho documento se evidencia que la frecuencia de la limpieza no se realiza conforme el procedimiento.**
- 9.17 Las áreas se encuentran dotadas de los correspondientes elementos de seguridad y/o contra accidentes como extintores, duchas de seguridad, kit de derrames, entre otros y además el personal cuenta con los elementos de protección personal como uniforme y casco.

10. DOCUMENTACIÓN

- 10.1 La documentación es manejada a través del sistema informático ISOKEY el cual administra, controla y distribuye todos los documentos oficiales de la empresa para todas las áreas.
- 10.2 La pirámide estructural de los documentos corresponde a manuales, políticas, procedimientos, instructivos, protocolos, formatos, registros, especificaciones, entre otros.
- 10.3 El listado maestro de documentos se encuentra disponible y actualizado en el sistema ISOKEY que es el sistema de consulta en la empresa, donde se controla: codificación, versión, control de cambio, fechas de vencimiento, copias obsoletas, distribución, además envía alertas cuando los documentos se encuentran próximos a vencer.
- 10.4 Existen los accesos restringidos y control en el sistema informático que administra la documentación por los diferentes usuarios según el perfil establecido.
- 10.5 Disponen de los procedimientos reglamentarios de manejo y control de la documentación, acorde a los lineamientos de ISO 9001 V 2008 (Procedimiento para la elaboración, aprobación, codificación y control de la documentación, a si como para el manejo de registros y las Buenas Prácticas de documentación, procedimientos para la elaboración de documentos, técnicas, especificaciones e instructivos entre otros.).
- 10.6 La elaboración, revisión y aprobación de la documentación se realiza mediante la ayuda del sistema informático ISOKEY el cual es administrado por el área de Aseguramiento de la Calidad, el sistema

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

- permite visualizar quienes participaron de la elaboración, revisión y aprobación así como de las fechas en que se realizó esta actividad y si fue leído por las áreas a las que corresponde la distribución.
- 10.7 Se manejan copias en papel amarillo como copias controladas para las áreas que las requieren copia física (producción y control de calidad) disponen formato del control y distribución de los diferentes documentos, la impresión de es permitida, con carácter informático no oficial.
 - 10.8 Los documentos se socializan y distribuyen a las áreas involucradas de manera electrónica "administrador de tareas", el cual permite visualizar el estado en que se encuentra la distribución y lectura por parte del personal del área al cual impacta el procedimiento.
 - 10.9 Todos los documentos son revisados y aprobados por las gerencias, dueños de proceso y por el área de aseguramiento de calidad.
 - 10.10 Se aplica y documenta la ruta de responsables de elaborar, revisar y actualizar documentos. Se contemplan los parámetros de las normas de documentación y diligenciamiento de registros de acuerdo a las Buenas Prácticas de la Documentación, **sin embargo se encontraron registros mal diligenciados los espacios en blanco en el área microbiología y los rótulos de las soluciones sanitizantes se encontraron sin los datos de trazabilidad (lote, fecha de preparación y vencimiento).**
 - 10.11 Se define el periodo de actualización de los documentos el cual corresponde a dos o tres años dependiendo del documento años o antes si es necesario, todos los documentos revisados se encontraron actualizados y su revisión se realizó en medio electrónico y en medio físico, el sistema electrónico guarda copia de versiones obsoletas y envía alertas para revisar los próximos a vencer.
 - 10.12 En los procedimientos se visualiza el historial de cambio y modificación asegurando que el último documento que circula corresponde al documento actualizado, los obsoletos se pueden visualizar por el administrador del sistema ISOKEY.
 - 10.13 El tiempo de conservación del expediente del historial del lote corresponde a 1 año posterior al vencimiento del producto. La conformación del paquete técnico de fabricación batch record corresponde a los siguientes documentos: ordenes de fabricación, envasado y acondicionamiento, instructivos de manufactura, envase y acondicionamiento, rótulos o etiquetas de pesada de materias primas y materiales, constancia de cambios y desvíos, certificados analíticos, entre otros.
 - 10.14 El proceso de liberación de producto al mercado está bajo la responsabilidad del algunos de los profesionales químicos farmacéuticos que han pasado por la revisión de paquetes técnicos de fabricación, la liberación se realiza en el sistema AXAPTA, se garantiza que la liberación se hace en cumplimiento a los procesos y se libera verificando plenamente su cumplimiento dentro de especificaciones. Se tuvo a la vista algunos paquetes técnicos de fabricación de los productos exportados para Colombia (TRACTAL 0.1 %, risperidona, solución gotas orales, Numero de Registro Sanitario 2005 M- 0004983, lote; MIGRADORIXINA, Clonixinato de lisina 125 mg, Ergotamina 1 mg, tabletas recubiertas, de lote 947, vía oral, con número de registro Sanitario INVIMA 2011M-000431-R1 de lote; SERTAL SOLUCIÓN GOTAS 1 % Propinox clorhidrato 1g, con número de Registro Sanitario INVIMA 2008M-011016 R1 de lote 00480, los datos se encontraron acorde a la formula maestra y el Instructivo de manufactura maestro que reposa en el sistema documental (ISOKEY, AXAPTA y copia física del área de aseguramiento de la calidad), los datos, cantidades y registros se encuentran dentro de especificaciones y liberado por el área de Aseguramiento de Calidad y concordante con la formula maestra y las especiaciones de calidad.
 - 10.15 El número del lote es asignado a través del sistema AXAPTA, el cual asigna un numero un consecutivo, **sin embargo el sistema informático no se encuentra validado.**
 - 10.16 Actualmente disponen de modelos de contratos de análisis para control de calidad y producción el mismo incluye: Antecedentes, identificación de las partes, objeto, precio, manejo de la información, manejo de reactivos, estándares, técnicas, datos, contra muestras, aprobaciones, auditorias, cesión, confidencialidad, independencia, titularidad y otros.
 - 10.17 Se reviso los contratos con la empresa Beltrán Zunino SRL, Dexin Químicos asesores; empresas que presta algunos servicios de control de calidad, el documentos incluyen la identificación de las

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 23 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

empresas, el objeto del contrato, mencionan las responsabilidades y deberes de cada una de las partes incluyendo la no cesión, y la posibilidad de realizar auditorías entre otras, se ajusta a la estructura definida para los contratos que dispone la organización.

11. ASUNTOS REGULATORIOS

- 11.1 El laboratorio auditado es fabricante de productos medicamentos que son enviados a Colombia, también importa y exporta sus productos a otros países.
- 11.2 Para se revisó los datos del producto que cuentan con registro sanitario otorgado por el INVIMA, TRACTAL 0.1 %, risperidona, solución gotas orales, Numero de Registro Sanitario 2005 M- 0004983, aprobado en las modalidad de Importar y vender, el cual se encuentran vigentes hasta el año 2015 respectivamente, cuyo titular es la empresa denominada Scandinavia Pharma Ltda. Disponen de las autorizaciones de artes e insertos autorizados mediante resolución Nro. 2006006017 del 27/03/2006, las muestras de retención revisadas concuerdan con lo autorizado.
- 11.3 Se tuvo a la vista las muestras de retención del producto MIGRADORIXINA, Clonixinato de lisina 125 mg, Ergotamina 1 mg, tabletas recubiertas, de lote 947, vía oral, con número de registro Sanitario INVIMA 2011M-000431-R1, vigente hasta el 16/11/2016, dispone de Resolución Nro. 2012027007 del 07/09/2012 para la aprobación de artes e insertos; encontrándose que declara en etiquetas e insertos las contraindicaciones y advertencias, fabricante, registro sanitario, condiciones de almacenamiento, fecha de vencimiento, condición de venta, importador, composición, entre otros, lo autorizado por la autoridad sanitaria de Colombia – INVIMA.
- 11.4 Se tuvo a la vista las muestras de retención del producto SERTAL COMPUESTO Clonixinato de lisina 125 mg, Propinox clorhidrato 10 mg, tabletas recubiertas, vía oral, con número de Registro Sanitario INVIMA 2008M-010556 R1, vigente hasta el 15 de octubre de 2018, dispone de resolución Nro. 2013013257 del 20/03/2012 para la aprobación de artes e insertos; encontrándose que declara en etiquetas e insertos las contraindicaciones y advertencias, fabricante, registro sanitario, condiciones de almacenamiento, fecha de vencimiento, condición de venta, importador, entre otros, lo autorizado por la autoridad sanitaria de Colombia – INVIMA.
- 11.5 Se tuvo a la vista las muestras de retención del producto SERTAL SOLUCIÓN GOTAS 1 % Propinox clorhidrato 1g, con número de Registro Sanitario INVIMA 2008M-011016 R1, vigente hasta agosto de 2018, vía oral, dispone de Resolución Nro. 2011009050 del 28/03/2011 para la aprobación de artes e insertos; encontrándose que declara en etiquetas e insertos las contraindicaciones y advertencias, fabricante, registro sanitario, condiciones de almacenamiento, fecha de vencimiento, condición de venta, importador, composición, entre otros, lo autorizado por la autoridad sanitaria de Colombia – INVIMA.
- 11.6 De la revisión realizada y de lo informado por la organización se informó de las ampliaciones en áreas y equipos para los procesos de fabricación de sólidos, **sin embargo este cambio no fue notificado al INVIMA tal como lo establece la nota aclaratoria Nro. 4 de la Resolución Nro. 2009018748 del 06 de julio de 2009 emitida por el INVIMA, que concedió la renovación de la certificación de BPM.**

12. MATERIAS PRIMAS Y FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

- 12.1. Durante la inspección no se evidenció la producción de materias primas ni la elaboración productos relacionados con estudios de investigación clínica en humanos.

13. OPORTUNIDADES DE MEJORAMIENTO

OPORTUNIDAD DE MEJORA	VERIFICACIÓN
1. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto no se notificó al INVIMA los cambios realizados de áreas certificadas en Buenas Prácticas de Manufactura farmacéutica por este Instituto.	CUMPLIDO
2. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto se encontró	CUMPLIDO

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Página Web <http://www.invima.gov.co>

ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA

Código: F06-PM07-AC

Versión: 4

Página 24 de 29

Fecha de emisión:
22/08/2014

una materia prima de control especial (psicotrópico) por fuera del área de almacenamiento definido para esta categoría de material.	
3. Garantizar el acceso restringido total del área de rechazos y reubicar su identificación.	CUMPLIDO
4. Garantizar acceso restringido y bajo llave el almacenamiento de materiales pre-impresos (artes, etiquetas y cajas plegadizas), al igual que para las muestras de retención	CUMPLIDO
5. Aclarar y tomar las acciones correctivas por evidenciarse mal almacenamiento de uniformes de trabajo dentro de los vestidores generales de producción.	CUMPLIDO
6. Dotar de avisos oficiales sobre el correcto lavado de manos, antes de ingresar a las áreas productivas.	CUMPLIDO
7. Aclarar y tomar las acciones correctivas por evidenciarse almacenamiento de equipos de controles en proceso y equipos de producción dentro de esclusas de ingreso a las áreas de proceso. Así mismo por llevarse a cabo procesos de controles de peso de materiales en pasillo.	CUMPLIDO
8. Aclarar y tomar las acciones correctivas por evidenciarse materiales de papel o cartón dentro de áreas de proceso productivo.	CUMPLIDO
9. Aclarar y tomar las acciones correctivas por evidenciarse presencia de filtración de agua (goteras) en esclusa de área de granulación y área de lavado.	CUMPLIDO
10. Garantizar la correcta identificación de los dispensadores de sanitizantes ubicados en las áreas de producción, que permita una adecuada trazabilidad con las soluciones madre preparadas.	CUMPLIDO
11. Aclarar y tomar las acciones correctivas por encontrar que cilindros de nitrógeno no cuentan con rótulo del estado de calidad del mismo.	CUMPLIDO
12. Aclarar y tomar las acciones correctivas por evidenciarse bases (soportes) de equipos de producción con óxido y/o pintura levantada.	CUMPLIDO
13. Aclarar y tomar las acciones correctivas por evidenciarse superficies no lisas y de difícil limpieza de paredes y puertas con madera expuesta al medio ambiente.	CUMPLIDO
14. Garantizar que el proceso de soplado de frascos no sea fuente de contaminación en el proceso de llenado de líquidos y sólidos.	CUMPLIDO
15. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto se realizaban actividades sin el debido uso de la condición de luz acorde a lo establecido.	CUMPLIDO
16. Garantizar el monitoreo y control de direccionalidad de aire de las áreas de envasado versus el área de empaque.	CUMPLIDO
17. Señalizar en el sistema de tratamiento de agua, los diferentes puntos de muestreo.	CUMPLIDO
18. Aclarar y tomar las acciones correctivas por no llevar registros de monitoreo de diferencial de presión de los filtros críticos dispuestos en las unidades de suministro de aire destinados a las áreas de producción de medicamentos no estériles, al igual que de los equipos de recubrimiento y secado de lecho fluido, de tal forma que permita detectar oportunamente cualquier falla durante	CUMPLIDO

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA

Código: F06-PM07-AC

Versión: 4

Página 25 de 29

Fecha de emisión:
22/08/2014

los procesos de producción; así mismo por evidenciarse que no cuentan con instrumentos de medición de este parámetro debidamente instalados y con calibración vigente.	
19. Aclarar y tomar las acciones correctivas por no contar con calificación vigente de aire filtrado y controlado que es suministrado en los equipos de secado de lecho fluido y recubrimiento, blisters WINPACK, aplicables.	CUMPLIDO
20. Aclarar y tomar las acciones correctivas por no llevar registro de control de partículas no viables del sistema de aire comprimido, en todos los puntos de uso donde este entra en contacto con materiales de envase primario o superficies de equipo que entran en contacto con producto.	CUMPLIDO
21. Aclarar y tomar las acciones correctivas por no contar con calificación vigente de aire filtrado y controlado del área de lavado de equipos de producción.	CUMPLIDO
22. Documentar la rutina de mantenimiento y limpieza de colectores de polvos asignados a áreas de producción, según aplique.	CUMPLIDO
23. Completar procedimiento y registro de devoluciones con los datos de la causa que originó las devoluciones.	CUMPLIDO
24. Garantizar que se identifique la causa raíz más probable para los desvíos detectados – Acciones Correctivas y Acciones preventivas y garantizar que se utilicen, registren y dispongan de los soportes del uso de las herramientas definidas en el procedimiento respectivo (espina de pescado u o tras,)	CUMPLIDO
25. Definir tiempos para seguimiento de las acciones correctivas y preventivas implementadas para los desvíos – capas, y garantizar un registro amplio y detallado de cada una de las actividades llevadas a cabo en la verificación de la implementación de las acciones tomadas.	CUMPLIDO
26. Garantizar que se adjunte a los informes de recogida de producto del mercado o simulacros las actas que se lleva el comité de recall, así como los anexos de los datos de las destrucciones realizadas.	CUMPLIDO
27. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto el informe de auditorías al proveedor de servicios de lavado de uniforme se encuentra incompleto y esta actividad se ejecutó a finales del año 2013.	CUMPLIDO
28. Completar la descripción de los cargos de Dirección Técnica y Gerencia de Calidad con las responsabilidades de liberación del producto al mercado, lo anterior acorde a lo definido en el procedimiento respectivo.	CUMPLIDO
29. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto las validaciones de limpieza no incluyen los utensilios utilizados para el fraccionamiento y muestreo.	CUMPLIDO
30. Presentar el reporte de validación de limpieza realizado a la encapsuladora Macofar y finalizado en julio de 2014.	CUMPLIDO
31. Establecer y documentar la frecuencia de monitoreo de trazas de la limpieza de los equipos.	CUMPLIDO
32. Ajustar la frecuencia de evaluación y monitoreo del sistema de	CUMPLIDO

ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA

Código: F06-PM07-AC

Versión: 4

Página 26 de 29

Fecha de emisión:
22/08/2014

tratamiento de agua purificada.	
33. Aclarar y tomar acciones correctivas por encontrarse en el cuarto donde se localiza unidades manejadoras de aire para áreas asépticas en regular estado de limpieza y con presencia de residuos provenientes de aves.	CUMPLIDO
34. Ajustar el procedimiento que corresponda lo relacionado con el flujo de productos, materiales (incluyendo uniformes) o equipos de producción que son ingresados a las áreas de proceso donde se manipula productos o materiales expuestos al medio ambiente, después de haber circulado por pasillos controlados pero sin aire calificado.	CUMPLIDO
35. Ajustar el procedimiento de fraccionamiento de materias primas, en cuanto a la descripción clara de los pasos que se siguen en la dispensación de materias primas fotosensibles o higroscópicas. Así mismo, ajustar en el mismo lo referente al manejo de guates de látex de tal forma que garanticen la no contaminación de excipientes o principios activos durante el proceso de dispensación.	CUMPLIDO
36. Ajustar el procedimiento respectivo de flujo de personal, en cuanto a indicar claramente los pasos y las precauciones a seguir en la postura de uniforme que se utiliza en el área de lavado de equipos.	CUMPLIDO
37. Ajustar el procedimiento respectivo de limpieza de áreas de producción en cuanto a describir claramente los metodología (pasos) a seguir en el desarrollo de la actividad de limpieza de techos, paredes, pisos, ventanas, puertas, mobiliario fijo o móvil, entre otros, al igual que las precauciones o requisitos de limpieza de los equipos fijos o móviles que se encuentren dentro del área. Igualmente ajustar el mismo documento, lo señalado sobre la limpieza de áreas de envasado, acorde a las condiciones para el proceso y los productos que se manipulan en las mismas.	CUMPLIDO
38. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto no se está realizando la prueba de solventes residuales a materias primas y producto terminado conforme la farmacopea USP vigente.	CUMPLIDO
39. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto no se cuenta con los estándares requeridos para asegurar la aptitud del sistema en los análisis cromatográficos.	CUMPLIDO
40. Asegurar para los productos de exportación a Colombia, que las validaciones de los métodos analíticos incluyan la totalidad de los parámetros exigidos en la farmacopea vigente. Así mismo asegurar que los métodos analíticos utilizados en los estudios de estabilidad cuenten con validación.	CUMPLIDO
41. Asegurar que los métodos analíticos y especificaciones de materias primas y producto terminado correspondan a las versiones vigentes y que sus actualizaciones sean oportunamente comunicadas y modificadas en el sistema.	CUMPLIDO
42. Incluir en el procedimiento de exámenes médicos periódicos en los exámenes de exudado nasal, al personal del área de sólidos, incluyendo los de dispensación y muestreo.	CUMPLIDO
43. Aclarar y tomar las acciones correctivas por no disponer de	CUMPLIDO

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Cet

K

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 27 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

barrera física que separe el área del equipo WINPACK con respecto al área de empaque contigua de tal forma que garantice el no riesgo de contaminación cruzada entre estas dos áreas durante cualquier etapa de operación de dicho equipo.	
44. Implementar y documentar control de hermeticidad de llenado de pomos (tubos colapsibles) de productos semisólidos.	CUMPLIDO
45. Aclarar y tomar las acciones correctivas por evidenciarse que en registros de mantenimiento preventivo de unidad suministro de aire filtrado asignado a blisters no se cumplió en el periodo de tiempo establecido. Así mismo, por cuanto se encontró que no se ha dejado constancia sobre las condiciones bajo las cuales se han encontrado filtros finos que han sido sujetos a cambio.	CUMPLIDO
46. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto se encontraron registros con espacios en blanco en el área de microbiología.	CUMPLIDO
47. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto en el área de muestras de retención de materias primas se encontraron implementos de aseo mal ubicados y fuera de su lugar de almacenamiento, así mismo asegurar el uso exclusivo del área por cuanto se encontraron elementos pertenecientes al área de Tecnología e Informática además de alimentos. De otra parte al área de contramuestras de materias primas no se le realiza limpieza con la frecuencia establecida, y el formato de registro de limpieza no corresponde al área.	CUMPLIDO
48. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto se encontró una materia prima en estado rechazado en el área de cuarentena (Refrigerador - Heladera).	CUMPLIDO
49. Implementar verificaciones a la asignación del número de lote en cuanto a que no se repita hasta que se valide el sistema informático que asigna el número de lote.	CUMPLIDO
50. Asegurar el manejo de los rótulos de estado de calidad para todos los materiales hasta tanto no se valide el sistema informático Axapta.	CUMPLIDO
51. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto la limpieza de las áreas de bodega no se realiza con la frecuencia establecida.	CUMPLIDO

ANEXOS

1. Carta de Alcance de la Inspección.
2. Certificado de Constitución, Existencia y Representación Legal de la empresa.
3. Certificado de BPM expedido por la autoridad sanitaria local.
4. Listado de Productos y Registros Sanitarios, referenciando los respectivos principios activos.
5. Productos propios fabricados en el laboratorio.
6. Productos propios fabricados por terceros.
7. Productos de terceros fabricados por el laboratorio.
8. Productos importados.
9. Listado de Equipos de Producción (indicando capacidad) y listado de equipos de Control de Calidad.
10. Planos arquitectónicos, de flujo de personal y materiales.
11. Planos del sistema de extracción y suministro de aire (Dirección de flujos y clasificación de áreas).
12. Diagrama de obtención y distribución de gases de apoyo crítico (aire comprimido, nitrógeno u otros).
13. Diagrama de obtención y distribución del sistema de obtención de agua para uso farmacéutico.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Página Web <http://www.invima.gov.co>

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 28 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

14. Diagramas de otros sistemas de apoyo crítico que posea la planta.
15. Listado maestro de documentos.
16. Registro Profesional del Director Técnico y/o responsable sanitario y personal técnico principal.
17. Listado de patrones de referencia.
18. Expediente Maestro del Sitio - Site Master File
19. Soportes de cumplimiento de oportunidades de mejoramiento.

V. CONCEPTO TÉCNICO

Una vez evaluado el cumplimiento de los requerimientos previstos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS Serie 823, Informe Técnico 32: Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos, adoptado por Resolución 03183 de agosto de 1995, Decreto 549 de marzo de 2001, Guía de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción Farmacéutica, adoptada por Resolución 1087 de julio de 2001, Resolución 3028 de agosto de 2008 y Decreto 2086 de junio de 2010 del Ministerio de la Protección Social, el grupo de inspección del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, adscrito al Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, conceptúa que **ROEMMERS S.A.**, ubicado en Camino Maldonado 5634 de la ciudad de Montevideo – República Oriental del Uruguay, **CUMPLE** con las **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA**, por lo tanto se **RENUEVA** el concepto técnico para la **FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS** con los principios activos y las formas farmacéuticas que se relacionan a continuación:

NO ESTÉRILES		
PRINCIPIO ACTIVO	FORMAS FARMACÉUTICAS	
COMUNES	Líquidos	Soluciones y Suspensiones.
	Semisólidos	Cremas y Geles.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta, grageas, polvos y cápsulas duras de gelatina.
ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS	Líquidos	Soluciones y Suspensiones.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta, grageas, polvos y cápsulas duras de gelatina.
HORMONAS DE TIPO NO SEXUAL (Glucocorticoides y mineralocorticoides)	Líquidos	Soluciones y Suspensiones.
	Semisólidos	Cremas.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta, grageas, polvos y cápsulas duras de gelatina.

Y se **AMPLÍA** la capacidad instalada de áreas y equipos para la fabricación de medicamentos no estériles de formas farmacéuticas sólidas.

NOTAS ACLARATORIAS

1. COMUNES: Son principios activos no antibióticos (betalactámicos y no betalactámicos), no sustancias endocrinas de tipo sexual (andrógenos y estrógenos) y sus precursores, no hormonas no sexuales, no

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Página Web [http:// www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA	Código: F06-PM07-AC
		Versión: 4
		Página 29 de 29
		Fecha de emisión: 22/08/2014

- antineoplásicos, no inmunosupresores, no radiofármacos y no biológicos.
- La fabricación de medicamentos con base en principios activos antibióticos no betalactámicos y hormonas de tipo no sexual (glucocorticoides y mineralocorticoides), es realizada en las mismas áreas y con los mismos equipos donde son fabricados medicamentos con base en principios activos comunes, con validación de limpieza y monitoreo periódico de trazas.
 - El anterior concepto técnico, autoriza únicamente la fabricación de los productos con los principios activos y las formas farmacéuticas descritas.
 - Cualquier modificación que se haga en las condiciones evaluadas y certificadas durante la presente auditoria, respecto a equipos, áreas, procesos productivos, personal técnico principal o de las empresas con las que se contrató la realización de actividades críticas de producción y control de calidad, deberán ser notificadas al INVIMA con el fin de que éste evalúe y verifique si se requiere una visita de ampliación o verificación del concepto técnico emitido, de acuerdo con las disposiciones de la Normatividad Sanitaria correspondiente, so pena de las acciones a que haya lugar.

I. NOTA:

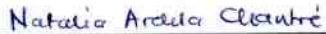
Se informa al personal del establecimiento **ROEMMERS S.A.**, que en cumplimiento de lo establecido en el Parágrafo 2º del Artículo 2º del Decreto 549 de 2001, en los próximos 15 días calendario se emitirá la Resolución que concede la (renovación y ampliación) de las Buenas Prácticas de Manufactura para lo cual se requiere que el representante legal, apoderado o persona autorizada por el representante legal, se haga presente en las instalaciones de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA durante el transcurso de la semana del 24 al 28 de Noviembre del presente año para la notificación de la resolución respectiva. Así mismo, se solicita los datos de la persona contacto con la cual se pueda confirmar la asistencia, a lo cual informan que estará encargada la Señora **SONIA TELLEZ**, teléfono Nro. (57-1) 6296560. De no asistir personalmente a la notificación de la respectiva resolución se entenderá la notificación por aviso conforme al Artículo 69 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

La presente diligencia fue realizada por los suscritos profesionales, conforme a la normatividad sanitaria vigente y sin incurrir en extralimitación de funciones. Para constancia se lee y firma el día 7 de Noviembre de 2014. Se deja original al interesado.

Por INVIMA:


CARLOS ENRIQUE AGUILAR
 Profesional Especializado, Q.F.


YVONNE CUADRA ABRIL
 Profesional Especializado, Q.F.


NATALIA ARDILA CHANTRE
 Profesional Universitario, Q.F.

Por ROEMMERS S.A.:


ANALÍA COSTA LA CRUZ
 Directora Técnica


ANA BELLO FOLGA
 Gerente de Garantía y Control de Calidad