ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA AL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS IDENTIFICADO CON NIT. 899999403-4

En Bogotá D.C., durante los días 11, 12, 13 y 14 de diciembre de 2017 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 **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS** ubicado en la Avenida calle 26 No. 51-20 de esta ciudad, NIT.899999403-4, Teléfono:2207700 ext 1121, 1275 y 1325, fax: 2207700., correo electrónico: morjuela@ins.gov.co con el propósito de evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica tendiente a la certificación respectiva, en respuesta a las solicitudes radicadas ante el Instituto bajo el número 2017053712 del 20/04/2017.

La visita fue atendida por los siguientes profesionales: **MARTHA LUCIA OSPINA MARTINEZ,** en calidad de Directora General**, MIGUEL ANGEL JIMENEZ,** en calidad Coordinador de Atención al Ciudadano; **GILMA BUITRAGO,** en calidad de Coordinadora de Talento Humano; **LUZ STELLA PRADILLA,** en calidad de Coordinadora de Gestión Administrativa, **FRANCISCO RUIZ,** en calidad de Responsable de Hacienda y Secretario; **MARIA CARLINA CASTILLO BELTRAN,** en calidad de Coordinadora del Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológica; **OSCAR DAVID CAMACHO**, en calidad profesional Universitario de Planeación; **EDWIN MELO GONZALEZ,** en calidad de Coordinador de Grupo de Equipo de Laboratorios; **NIDIA MARCELA ORJUELA SANCHEZ,** en calidad de Directora Técnica; **RICARDO VANEGAS,** en calidad de Coordinador del Grupo de Animales del Laboratorio, **NESTOR MONDRAGON;** en calidad de Director de Producción.

La Representación Legal del Establecimiento está a cargo de la doctora **MARTHA LUCIA OSPINA MARTINEZ** con dirección y teléfono comerciales iguales al establecimiento. Correo Electrónico: mospina@ins.gov.co

La Dirección Técnica está a cargo del Profesional **NIDIA MARCELA ORJUELA SANCHEZ** con Tarjeta Profesional Nro. 04023631112031779 expedido por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos. Correo electrónico: morjuela@ins.gov.co

Las actividades a realizar, durante la visita de inspección, fueron programadas de acuerdo al Decreto 821 de 16 de mayo de 2017 y la guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Antivenenos la cual hace parte del Decreto en mención y de acuerdo a lo establecido en el Decreto 549 de 2001 Ministerio de la Protección Social.

I. METODOLOGÍA

Para la metodología de inspección el líder del grupo comisionado mediante Auto Comisorio No. 600AC-0421-17, 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:

MO

- Garantía de Calidad
- Control de Calidad
- Saneamiento e Higiene
- Validaciones
- Producción (Fraccionamiento, Purificación , Formulación y envase)
- Personal y Organización
- Instalaciones (planta producción, almacenamiento y Bioterio)
- 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

Que de conformidad con lo previsto con el artículo 1° del Decreto 4109 del 2 de noviembre de 2011, el **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD – INS** es un instituto científico y técnico con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio propio, adscrito al Ministerio de Salud y Protección Social, que pertenece al Sistema General de Seguridad Social en Salud y al Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en los términos establecidos en la Ley y en ese Decreto.

Que de conformidad con lo previsto en el artículo 4° del Decreto- Ley 4107 del 2 de noviembre de 2011, el Sector Administrativo de Salud y Protección Social esta integrado entre otras entidades por el **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD,** adscrito al Ministerio de Salud y protección Social.

III. ALCANCE

De acuerdo con la carta del alcance presentada por la Directora, con fecha del 13 de diciembre de 2017, menciona:

"E*n atención al asunto de referencia y acorde con el alcance de la visita de certificación (Decreto 821 de 2017), a continuación se relacionan los productos a certificar durante la visita:*

1. ***SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE:***
   - *Producto líquido estéril parenteral en frasco vial tipo I de pequeño volumen (10mL) que contiene Inmunoglobulina neutralizante contra el veneno de serpiente del género Crotalus e inmunoglobulina neutralizante contra el veneno de serpiente del genero Bothrops, el cual requiere cadena de frio para su almacenamiento entre los 2 a 8°C.*

Por reacción cruzada, cada vial neutraliza el veneno de las siguientes especies: Làchesis muta y Lachesis acrochorda.

2. ***ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE:***
   - *Producto líquido estéril parenteral en frasco vial tipo I de pequeño volumen (10mL) que contiene Inmunoglobulina neutralizante contra el veneno de las serpiente de las siguiente especies: Micrurus dumerilii, Micrurus mipartitus, Micrurus isozonus y Micrurus surinamensis, el cual requiere cadena de frio para su almacenamiento entre los 2 a 8°C.*"

MC

IV. SITUACIÓN ENCONTRADA

1. GARANTÍA DE CALIDAD

1.1 El Sistema Integrado de Gestión de Calidad en el Instituto Nacional de Salud está bajo la responsabilidad del Jefe de Planeación, quien le reporta a la Dirección General del Instituto. Las actividades de Garantía de Calidad en lo relacionado con la producción del suero antiofídico se encuentran a cargo de la Referente de Calidad de la Dirección de Producción, encargada de la Coordinación de Aseguramiento de Calidad; profesional Química Farmacéutica. Para cumplir con los objetivos propuestos disponen de un equipo de profesionales conformado por químicos farmacéuticos, microbiólogos, bacteriólogos e ingeniero biomédico y medico veterinario para realización de pruebas biológicas, validación de procesos, pruebas fisicoquímicas, control de calidad y gestión metrológica; entre otros, se presentó el organigrama correspondiente a esta área.

1.2 Disponen del Manual Integrado de Gestión de Calidad MNL-D02.0000-001 en el que se definen los lineamientos; misión, visión y las políticas de calidad para la implantación y el mantenimiento del Sistema de calidad. De igual forma está documentado el programa de Aseguramiento de Calidad POE-R04.6021-003 que describe los aspectos a tener en cuenta para su elaboración, seguimiento y medición. Para la ejecución de las actividades propuestas, se dispone de cronogramas que incluyen: monitoreo ambiental, estudios de estabilidad, Plan Maestro de Validación y reacciones adversas a medicamentos, entre otros. De igual forma disponen del manual de garantía de calidad en cumplimiento de las BPM MNL-R04.0000-002 que define las medidas para garantizar el cumplimiento de las especificaciones de calidad de los medicamentos incluyendo actividades como manejo de quejas, no conformidades, manejo y control de documentación, control de calidad, auto inspecciones, calificación de equipos, métodos de ensayo a validar, capacitaciones, auditoria a proveedores, retiro de productos del mercado, y liberación de producto terminado; entre otras. Se presentaron algunos registros del seguimiento a cronogramas. De igual forma se tiene establecido el manejo de indicadores de gestión.

1.3 Se presentó el instructivo INT-R04-6020-053 establecido para la ejecución de auto inspecciones en el cual se define la frecuencia bimensual y los lineamientos para su realización incluyendo la designación de auditores con la restricción de inspeccionar el área a la cual pertenecen, ejecución mediante listas de verificación específicas por cada área, así como la generación del respectivo informe con hallazgos y plan de acciones correctivas a tomar con fechas y responsables definidos. Así mismo, se documentan los requisitos del equipo de auditores, **sin embargo, no presentaron evidencias del cumplimiento de dichos requisitos por parte del equipo de auditores**. Se presentó el cronograma de auto inspecciones 2017 y los registros de su cumplimiento, **sin embargo, se evidenció que no se realizan los planes de mejoramiento derivados de las no conformidades de las auto-inspecciones realizadas a las área de Aseguramiento de Calidad y Almacén**.

1.4 Se presentó el procedimiento POE-E01.0000-001 establecido para la ejecución de auditorías internas periódicas del sistema de calidad con enfoque en gestión de procesos y sistema MECI.

1.5 Está documentado el instructivo INT-R04.6021-016 en el que se establecen los lineamientos y criterios a tener en cuenta para la selección y evaluación de los proveedores de materias primas, material de envase y de servicios, que contempla, entre otros aspectos; solicitud de muestras para análisis. Así mismo, el proceso establece la realización de auditoría inicial y periódicas; se presentaron los informes de auditoría a los proveedores de lavado de uniformes y al prestador del servicio de análisis de laboratorio para cuantificación de timerosal, **sin embargo, no se presentaron los soportes de evaluación ni los listados de proveedores de materias primas y materiales de envase a utilizar en el proceso de fabricación de los anti venenos objeto del alcance de la inspección acorde con lo establecido en el procedimiento;** así mismo, **no se presentó el cronograma de auditorías a realizar**. Se presentó la Aceptación de oferta para realizar análisis de laboratorio de cuantificación de Timerosal para suero antiofídico polivalente (por la técnica de espectrofotometría de absorción atómica) por parte de un tercero, **sin embargo, no se definen**

mo

algunas de las responsabilidades como: la entrega de la información necesaria para efectuar correctamente las actividades, el contratista se abstenga de hacer cualquier actividad que afecte el producto analizado, que se defina el procedimiento de emisión del certificado de análisis y tener acceso y disponibilidad de los registros de análisis para el contratante.

1.6 El manejo de las quejas y reclamos se realiza según procedimiento POE-A08.0000-02 y Manual de garanta de Calidad que define los lineamientos para su recepción, direccionamiento a la Dirección de Producción de las quejas relacionadas con defectos de calidad de los productos elaborados, investigación y análisis incluyendo revisión de registros de lote y revisión de otros lotes que puedan estar afectados por el problema, así como la toma de acciones correctivas y respuesta al interesado, **sin embargo, no se considera el retiro de producto del mercado como medida a tomar cuando se confirma la existencia de un defecto de calidad que pueda afectar la salud de los consumidores. Así mismo, no se establece la revisión periódica de las quejas para control de recurrencia, y al momento de la recepción de la queja, no se captan los datos del nombre y número de lote del producto objeto de la queja o reclamo, que permita llevar a cabo la respectiva investigación.**

1.7 Está documentado el instructivo INT-R04-6021-002 a seguir para el retiro de productos del mercado, en el que se definen los responsables de la toma de la decisión, aviso a las autoridades sanitarias, uso de registros de distribución, almacenamiento segregado del retiro e informe final con la conciliación del porcentaje de retiro y desafío del sistema mediante simulacros periódicos, se presentó el informe del simulacro realizado en 2017.

1.8 El producto terminado es liberado según el instructivo INT-R04-6020-001 establecido bajo la responsabilidad de la Química Farmacéutica designada.

1.9 Disponen del instructivo INT-R04-6021-023 para el manejo de las devoluciones de productos terminados, en el que se describen los pasos a tener en cuenta desde la recepción, revisión, identificación y disposición del destino final a cargo del área de aseguramiento y control de calidad. Así mismo, se establece el posible reacondicionamiento, **sin embargo, se contempla la posibilidad de inclusión del producto devuelto en un lote subsiguiente o la asignación de un nuevo número de lote para los productos re-acondicionados; es decir que no se garantiza la trazabilidad de los mismos.**

2. CONTROL DE CALIDAD

2.1 El Instituto Nacional de Salud cuenta con un laboratorio de control de calidad fisicoquímico y microbiológico y un bioterio, los cuales se encontraron dotado de equipos y personal necesario para hacer análisis de materias primas, material de envase y empaque, análisis de agua purificada, producto en proceso, producto terminado de los productos elaborados en la planta de sueros hiperinmunes (suero antiofídico polivalente y antiveneno anticoral polivalente).

2.2 El laboratorio de control de calidad fisicoquímico y microbiológico se encontró en buenas condiciones de mantenimiento, orden, iluminación y limpieza, los cuales están a cargo de un profesional Químico farmacéutico y disponen del personal necesario, capacitado y con conocimiento técnico y experiencia necesaria para realizar los análisis de calidad fisicoquímicos, biológicos y microbiológicos de los sueros hiperinmunes.

2.3 El laboratorio de control de calidad fisicoquímico dispone de las siguientes secciones: recepción y almacenamiento de muestras para análisis, área de pesaje, preparación de reactivos, soluciones y preparación de las muestras para análisis, área instrumental, lavado de materiales, almacenamiento de muestras de retención de materias primas y material de envase primario entre otros.

2.4 El laboratorio de microbiología dispone de las siguientes áreas: recepción de muestras, de descontaminación del material, lavado de material, almacenamiento de cepas y reactivos, área de incubadoras, área de esterilidad, área de manejo y liofilización de venenos entre otras. Los medios de cultivo utilizados por el laboratorio de microbiología para los análisis requeridos de la planta de sueros hiperinmunes son suministrados por el Laboratorio de medios de cultivo del INS quien son los encargados de su preparación, y una vez llegan al laboratorio de microbiología, la microbióloga es la

MO

encargada de realizar las prueba de promoción de crecimiento para su aprobación. Se revisaron registros donde se pudo evidenciar que se realiza la prueba de promoción de crecimiento con las cepas de microorganismos establecidos por farmacopea USP 39 de acuerdo al medio.

2.5 Se revisaron registros de las prueba de promoción de crecimiento para los medios caldo Tioglicolato de sodio y caldo tripticasa soya en los cuales se realizó la prueba de promoción de crecimiento con los microorganismos establecidos por Farmacopea.

2.6 Se encuentra documentado el manejo y conservación de cada una de las cepas de referencia utilizadas en la evaluación del desempeño de los medios de cultivo, así como los controles rutinarios que se realizan.

2.7 Las cepas se mantienen liofilizadas y almacenadas en congelación con adición de conservantes-crioprotectores como glicerol. La conservación de las cepas de referencia en su presentación original se realiza de acuerdo a las indicaciones del proveedor (2°C a 8°C) y las cepas de reserva se almacén en crioviales en congelación a -70 ± 5°C.

2.8 Se dispone del procedimiento de ingreso a cada uno de los laboratorios (fisicoquímico, microbiológico y bioterio), donde se definen las restricciones a tener en cuenta, las normas de higiene y comportamiento, el tipo de uniforme a usar y los elementos de protección personal requeridos. Para el área de esterilidad se tiene establecido las condiciones de ingreso y el uso de uniformes estériles.

2.9 El laboratorio de control de calidad fisicoquímico y microbiológico está dotado de los equipos e instrumentos necesarios para los ensayos que se realizan, tales como: Balanzas, pHmetro, HPLC, Espectrofotómetro Ultravioleta, Espectrofotometro NanoDrop, equipo de electroforesis, Osmómetro, TOC, Conductimetro, cabinas de flujo laminar, cabina de bioseguridad, incubadoras, refrigeradores, autoclave entre otros.

2.10 Se disponen de cronograma de calificación de equipos y calibración de instrumentos de medida. Se revisaron los certificados de calibración de balanzas, calificación del TOC, calificación de autoclaves, calificación de incubadoras, refrigeradores, cabinas de flujo laminares, cabinas de bioseguridad, entre otros, los cuales fueron realizados por firmas externas. Para el caso de balanzas se llevan registros de verificación de la calibración, para lo cual se disponen de masas patrón con calibración vigente.

2.11 Se dispone de las especificaciones y metodologías para realizar el análisis de calidad de los diferentes tipos de agua utilizados tanto en el laboratorio de control de calidad y en la planta de fabricación (agua potable, agua grado reactivo y agua WFI). Se revisaron registros evidenciándose que se realizan de acuerdo a la frecuencia establecida y que cumplen con las especificaciones definidas. Para el agua WFI se realizan los ensayos establecidos en farmacopea USP 39 (Conductividad, TOC, recuento de coliformes totales, recuento de aerobios y endotoxinas)

2.12 Se dispone de las especificaciones y metodologías para el análisis de las materias primas que se usan en los procesos de purificación y preparación de los sueros hiperinmunes objeto del alcance de la visita como: cloruro de sodio, fenol, hidróxido de sodio, sulfato de amonio. Se revisaron registros

2.13 Se tiene definido realizar la evaluación de esterilidad de cada una de las bolsas recolectadas del plasma hiperinmunes; así mismo se cuenta con las especificaciones y metodología de los análisis a realizar al pool de plasma como son: títulos neutralización, contenido de proteína, electroforesis SDP y recuento de aerobios mesofilos totales. Se revisaron reportes de varios pool de plasmas donde se pudo constatar que se realizaron los anteriores análisis y que los resultados se encontraron dentro de las especificaciones establecidas.

2.14 Se tiene definido y se realiza a cada lote de fabricación después de la filtración por 0,45 micras el análisis de recuento de anaerobios mesofilos y hongos. Al producto una vez purificado se realizan los siguientes análisis: biológico (neutralización), Bioquímico (contenido de proteína), fisicoquímico (contenido de fenol, contenido de cloruro de sodio, pH y electroforesis) y microbiológico (esterilidad, recuento de aerobios, mesofilos y hongos).

2.15 Para el producto terminado suero antiofídico polivalente se tiene definido realizar los siguientes ensayos: pH, contenido de fenol, contenido de proteína, cloruro de sodio y timerosal, osmolaridad, contenido de sulfato de amonio, partículas subvisibles, inocuidad, esterilidad, electroforesis y neutralización (Bothrops, Crótalus), descripción, solidos totales, pirógenos, también se cuenta con las

MO

especificaciones y metodologías de análisis del producto terminado Antiveneno Anticoral Polivalente. Se revisaron reportes y datos primarios del producto terminado del suero antiofídico polivalentes, los cuales cumplen con las especificaciones definidas.

2.16 También se cuenta con las especificaciones y procedimientos para el análisis del material de envase primario y secundario (agrafes, frascos de vidrio tipo I, tapones de caucho, insertos, cajas pegadizas y etiquetas).

2.17 Se presentaron las calificaciones de operación y desempeño de los refrigeradores de: fisicoquímico, microbiología, producción y almacenamiento que se usan para almacenar estándares, reactivos, plasma y producto terminado respectivamente. Para cada uno de ellos se presentaron los soportes y datos de los siguientes ensayos: distribución de temperatura en vacío, distribución de temperatura con carga, prueba de apertura de puertas y de falla eléctrica, calificación de los sensores. En general los datos presentados se evidencia que hay una distribución homogénea y que se encuentran dentro de las especificaciones definidas (2 °C a 8 °C).

2.18 Cuentan con cronogramas de calibración, mantenimiento y calificación de instrumentos y equipos de control de calidad.

2.19 Los estándares primarios utilizados se encontraron debidamente almacenados e identificados; así como los reactivos y soluciones preparadas.

2.20 Cuentan con el procedimiento para realizar el monitoreo microbiológico de: ambientes, superficies, personal, agua potable y purificada, en el cual se tiene establecido la metodología a emplear, especificaciones, frecuencia de monitoreo, equipos y materiales a emplear. Se revisaron los registros, en los cuales se puedo constatar que cumplieron con la frecuencia establecida y los resultados se encontraron dentro de especificaciones.

2.21 Se presentó la calificación del autoclave de microbiología para cada una de las cargas utilizadas. Se presentaron los datos primarios de la calificación en vacío y con cargas, se realizó con 3 corridas consecutivas, en general todos los ensayos realizados como distribución de temperatura en vacío y con carga cumplieron con las especificaciones definidas, también se definieron los valores de F0, y se realizaron los retos con los bioindicadores, los cuales cumplieron con especificaciones definidas.

2.22 Se dispone del procedimiento de muestreo de materias primas y material de envase (tapones, agrafes, frasco de vidrio tipo I), el cual se realiza en el área de pesaje bajo cabina de flujo laminar por personal de control de calidad, **sin embargo no se encuentra documento el muestreo del material de acondicionamiento secundario (cajas plegadizas, etiquetas etc).**

2.23 Se dispone de un área para el almacenamiento de muestras de retención de materias primas y material de envase primario, dicha área se encontró en buenas condiciones de mantenimiento y orden, así mismo las muestras de retención se encontraron debidamente identificadas. Se lleva registro control de las condiciones ambientales. Se revisaron registros. Las muestras de retención de producto terminado son almacenadas en refrigeración y se tiene definido almacenarlas por un año más que la fecha de vencimiento del producto y se almacena la cantidad necesaria para realizar dos análisis de calidad completos.

2.24 Se dispone de los procedimientos y metodologías para realizar las siguientes pruebas biológicas: DL50 de venenos, DE50 de Antivenenos, prueba de pirógenos del Antiveneno y la prueba de inocuidad del Antiveneno, tanto para el suero antiofídico polivalente como para el Antiveneno Anticoral polivalente, dichas pruebas son realizadas por profesional Médico Veterinario en las instalaciones del Bioterio del INS. Se revisaron registros.

2.25 Se dispone de un serpentario el cual se encuentra ubicado en el municipio de Bojacá en la hacienda Galindo propiedad del Instituto Nacional de Salud, donde se lleva a cabo la recepción, manejo, mantenimiento, cuidado de las serpientes y la obtención del veneno. El serpentario está a cargo de Médicos Veterinarios. Se dispone de un plan sanitario y se lleva la historia clínica de cada una de las serpientes, así mismo se llevan registros diarios de las actividades realizadas con de las mismas.

2.26 Se encuentra documentado la metodología de obtención del veneno, su conservación y traslado de los mismos al INS. El almacenamiento del mismo se realiza en tanques de nitrógeno para garantizar la estabilidad y conservación de los mismos. En el laboratorio de calidad se lleva a cabo el proceso

mo

de liofilización de los venenos y su identificación y conservación bajo congelación. Se revisaron registros de trazabilidad del banco de venenos para el género de Crotalus, Bothrops y Micrurus de las siguientes especies: Micrurus dumerilli, Micrurus mipartitus, Micrurus isozonus y Micrurus surinamensis. Se tiene establecido el proceso de codificación de cada uno de los viales de veneno. A a través del código del lote que es alfanumérico se puede identificar y trazar los siguientes aspectos: año de preparación, especie, región, si fue obtenido de una serpiente joven o adulta y si se pueden utilizar en producción o experimentación.

2.27 Se tiene establecido y se presentaron registros de la caracterización biológica de los venenos (Bothrops y crótalus) a través de los siguientes ensayos: Edematico, Hemorrágico, coagulante, desfibrinante y miotoxico.

3. SANEAMIENTO E HIGIENE

3.1 Las áreas de dispensación, fabricación, formulación, envase, grafado, inspección visual, acondicionamiento, almacenamiento, entre otras se encontraron en buenas condiciones de orden y limpieza.

3.2 Se tienen documentados dos tipos de limpieza, una limpieza rutinaria la cual se realiza diariamente, donde se limpia el piso y superficies, así mismo, una limpieza radical en la cual se realiza una vez en la semana y se contempla una limpieza mas completa, por cuanto se limpian superficies, techo, piso, ventanas y lámparas.

3.3 No tiene establecido una rotación agentes sanitizantes solamente se utiliza Virex 0,5% el cual es preparado en el áreas de lavado de viales y vigencia de uso de 7 dias

3.4 El estado de limpieza de las áreas se registra en un formato antes de ingresar a las áreas de producción, los cuales están clasificados en área sucia, área limpia y área en proceso, indicando el producto anteriormente preparado; asi mismo cuentan con bitácoras de uso y limpieza de las áreas y equipos.

3.5 La vigencia del estado de limpieza de las áreas es de 7 días para áreas y equipos.

3.6 La limpieza externa de los equipos de producción es realizada, con agua para inyección y posterior es realizada la sanitización con alcohol al 70%, el cual es preparado en la palnat de Sueros Hiperimune, la vigencia de la limpieza es de 7 días.

3.7 Se realiza una desinfección con hidróxido de sodio 0,1N para la limpieza interna de los equipos utilizados en los procesos de preparación y envase, al finalizar la limpieza con esta solución se toman las aguas de enjuague y se analiza los mismos parámetros del agua para inyección como son: TOC, conductividad y endotoxinas.

3.8 Los utensilios estériles que se utilizan para dispensación y fabricación presentan una fecha de vigencia de siete días, los mismos deberán ser lavados y sanitizados con alcohol al 70%.

3.9 Las soluciones sanitizantes Virex 0,5%, Alcohol etílico 70% son filtradas a través de 0,22µm y colectadas en recipientes previamente esterilizados; esta actividad es llevada a cabo en el área de lavado de viales bajo cabina de flujo laminar.

3.10 El personal de producción antes del ingreso a las áreas clasificadas la cual se realiza a través de vestieres de ingreso. Inicialmente, realiza un cambio de ropa de calle y se coloca un uniforme de dos piezas de color blanco, polainas, gorro y posteriormente al ingreso de las áreas de fabricación o envase se coloca un uniforme azul de una sola pieza.

3.11 Los diferentes uniformes usados en áreas productivas; tanto de áreas generales como de uso en áreas blancas son lavados mediante los servicios de un tercero según el instructivo establecido para tal fin que establece los pasos para la entrega, recepción y doblado de uniformes a esterilizar bajo flujo laminar; se presentó el informe de auditoría realizada al prestador del servicio en 2017, **sin embargo, dicho instructivo no se encuentra actualizado acorde con las indicaciones dadas por el proveedor de los uniformes incluyendo tipo de agua a utilizar, ciclos de lavado y número máximo de ciclos de esterilización de los uniformes**.

3.12 Se encuentra documentado el procedimiento POE-A01.2014-003 que establece el manejo de los exámenes médicos ocupacionales de ingreso y periódicas del personal según el profesiograma

mo

definido para este fin, incluyendo: valoración médica con énfasis biomecánico y sistema nervioso central, audiometría, visiometría, espirometría, glicemia, perfil lipídico y cuadro hemático, entre otros; se presentaron los certificados médicos de aptitud laboral efectuados durante el año 2017 para el personal involucrado en el proceso de producción, aseguramiento y control de calidad.

3.13 Se encuentran documentadas las restricciones de ingreso a las áreas de preparación de productos estériles, incluyendo el ingreso de personal involucrado en procesamiento de materiales de tejidos animales o cultivos de microorganismos; a menos que haya aplicado un procedimiento riguroso de descontaminación.

3.14 Cuentan con Procedimiento POE-A01-2014-001 de Gestión de Seguridad y Salud en el trabajo, que describe los diferentes parámetros y lineamientos a cumplir según lo establecido en la normatividad, incluyendo la conformación del COPASST y la política de seguridad y salud en el trabajo. Se presentó el cronograma de actividades a realizar incluyendo: capacitación y entrenamiento de la brigada, exámenes médicos periódicos, mantenimiento y recarga de extintores, actualización del plan de emergencia, semana de seguridad, salud y ambiente y programa de vigilancia epidemiológica; entre otros, se verificaron algunos registros de cumplimiento.

3.15 Están conformada la brigada de emergencias; se presentaron registros de capacitación.

3.16 Está documentado el Plan de Emergencias 2017, el cual se encuentra en proceso de revisión, se presentaron registros de los simulacros de evacuación llevados a cabo en 2017.

3.17 La empresa dispone de alarma sonora, así como de extintores para el control de incendios, los cuales se encontraron con carga vigente y despejada el área de libre acceso. Se presentaron soportes de la recarga e inspección periódica de los mismos.

3.18 Están definidos los elementos de protección auditiva, corporal y visual; a utilizar por el personal en las diferentes áreas de trabajo, se llevan registros de entrega.

3.19 Disponen de instructivo para el control integral de plagas en el que se establecen las medidas preventivas y precauciones a tener en cuenta para este manejo mediante los servicios de un tercero. Se presentaron registros del servicio prestado por el tercero según la frecuencia establecida, así como los registros de revisión de los controles por parte del personal del Instituto y las fichas técnicas de las sustancias empleadas en el control.

3.20 Está documentado el manejo de desechos y residuos peligrosos, incluyendo los generados en la planta de producción; desde la recolección, identificación, almacenamiento y disposición final a través de un tercero, se presentaron los registros de entrega.

4. VALIDACIONES

4.1 Cuentan con plan maestro de validaciones que tiene alcance sobre procesos de manufactura, métodos de limpieza, sistemas de apoyo crítico (sistema de ventilación, agua WFI, aire comprimido y metodologías analíticas, calificación de equipos, validación de llenado aséptico, validación de sistemas computarizados, validación del transporte de cadena de frio, entre otros, adicionalmente describe criterios para determinar la frecuencia de validación de sistemas y calificación de equipos, control de cambios, codificación de protocolos y mantenimiento del estado validado.

4.2 Se tienen definidos los protocolos y procedimientos de validación de metodologías analíticas en los que se consideran la evaluación de los siguientes parámetros: especificidad, selectividad, linealidad y rango exactitud, precisión del sistema, precisión intermedia, adecuabilidad del sistema, robustez, límite de detección y límite de cuantificación, entre otros.

4.3 Se presentaron los protocolos y reportes de la validación de la técnica para la cuantificación de proteína por espectrofotometría UV-Visible (Nanodrop) para producto en proceso y la de de Kjeldhal para producto terminado en la cual se evaluaron los parámetros definidos en el protocolo de las metodologías analíticas, también se presentó el protocolo y reporte de validación de la técnica de Electroforesis SDS-PAGE en condiciones no reductoras para muestras de pool de plasma y producto terminado del suero polivalente.

4.4 Se presentó el protocolo e informe de validación de las condiciones de embalaje y transporte tanto del plasma como del producto terminado, este estudio incluyo loas diferentes capacidades de las

mo

neveras utilizadas (cajas Biothermicas), la disposiciones de los geles, configuración de producto y plasmas, tiempo de congelamiento de los geles entre otros aspectos, en general el MKT se encontró dentro de especificaciones para un tiempo de 6 horas para el plasma y 24 horas para el producto terminado. Se presentaron los respectivos certificados de calibración de los instrumentos de temperatura usados.

4.5 Se presentó el informe de calificación de instalación, operación y desempeño del refrigerador utilizado para el almacenamiento del producto terminado. Se presentaron resultados de distribución de temperatura en vacío el cual se realizó por 12 horas con 5 sensores los cuales registraban datos cada 2 segundos; los resultados demostraron una distribución uniforme durante el periodo evaluado y dentro de las especificaciones definidas (2°C a 8°C), también se presentaron los resultados de distribución de temperatura en cámara con carga y los ensayos de apertura de puerta y corte eléctrico. Dicha calificación fue realizada por una empresa externa.

4.6 Se presentó el protocolo y resultado del monitoreo de la validación del llenado aséptico de soluciones los cuales se tiene definido realizarlos cada 12 meses. Se verificaron los protocolos e informes de la simulación de la fabricación de soluciones en frasco de 5ml, la validación se realizó sobre una (01) corridas de 3000 unidades y simulo el proceso de fabricación de las soluciones (tanto la preparación, filtración de la solución, envasado, colocación de tapa asépticamente y el grafado), la corrida presento resultados satisfactorios (cero crecimiento), se realizó la prueba de promoción de crecimiento del medio para microorganismos gram positivos, gram negativos, hongos y levaduras, los tiempos de incubación fueron de 14 días y las condiciones de incubación permanecieron en el rango de 25 ºC ± 2.5 °C y 35 ºC ± 2.5 °C, **sin embargo en el protocolo no se establecieron y definieron aspectos como: selección del medio utilizado, realización de la prueba de promoción de crecimiento del medio usado, no se definieron los puntos a muestreo microbiológico ambientes, superficies, condiciones de incubación, intervenciones a realizar y no se simulo el tiempo real de un proceso de fabricación de un producto comercial**..

4.7 Se revisaron los soportes de la calificación de desempeño del sistema de ventilación del area de microbología donde se realizan las pruebas de esterilidad de materias primas (plasma), material de envase (frascos), producto terminado (Antivenenos), etc. En la calificación de desempeño se evaluaron los siguientes parámetros: cambios de aire por hora, direccionalidad de flujo, tiempos de recuperación, número de partículas no viables y viables, diferenciales de presión, y caudales en rejillas y difusores, entre otros. Las pruebas se realizaron de acuerdo a lo establecido por la norma ISO 14644-1, **sin embargo los resultados demostraron que el ambiente alrededor de la cabina de flujo laminar es grado C y que la exclusa de ingreso es grado D**. Se presentó el soporte de calificación de desempeño de la cabina de bioseguridad ubicada en el área de esterilidad, en dicha calificación se realizaron los siguientes ensayos: conteo de partículas no viables, integridad de los HEPA, velocidad de flujo los datos revisados cumplen con las especificaciones establecidas y garantizan que las pruebas de esterilidad se realicen en un flujo laminar en un área clase A.

4.8 Se presentaron el FAT y SAT del sistema de obtencion de agua WFI por termocompresion los cuales contienen registros y documentos como: planos de cada uno de los componentes del sistema, redes de conducción, diseño, especificaciones de cada componentes, fichas técnicas, certificados de los materiales, certificados y videos de las boroscopia, pruebas funcionales de cada componente y sistemas de alarma, pruebas de presión, dureza, ciclos de producción, velocidad de flujo, capacitación del personal en el manejo del sistema , registros de inspección y aceptación de la soldadura orbital, planos y aceptación de los ángulos de inclinación, caudal del sistema, registros de pasivacion entre otros aspectos., así mismo se presentaron los datos obtenidos de la Fase I y II de desempeño donde se evaluaron en los puntos considerados como críticos del sistema parámetros como: conductividad, pH, dureza, cloro, TOC, control microbiológicos, los datos se encontraron dentro de especificación de acuerdo a cada tipo de agua. En la actualidad el sistema se encuentra en estudio de la Fase III, durante las primeras fases se presentaron desviaciones relacionadas con contaminación, la cual fue investigada y detectada la causa raíz, la cual se presentó en las terminales de los puntos de uso por cuanto el proceso de sanitizacion que se realiza al sistema por temperatura

mo

de 121 °C, no cubre dichos puntos, para lo cual se tomaron las acciones respectivas como fueron la sanitizacion manual de dichos puntos y la esterilización de los acoples antes de su uso. Mientras se termina la validación de la Fase II, se tiene definido realizar el análisis del agua WFI a ser usada en la producción Se revisaron registros de los primeros datos de la fase III, aproximadamente de 3 meses los cuales cumplen con especificaciones establecidas en farmacopea USP 39 para la calidad de agua WFI en los diferentes puntos de uso.

4.9 Se presentaron los respectivos instructivos de uso y sanitizacion del sistema de obtencion de agua WFI, en el cual se describe los componentes del equipo, el manejo de cada uno de los subsistemas, así mismo se describe las rutas y actividades de mantenimientos que se realizan de manera diaria, semanal y quincenal, también se describe la sanitizacion y limpieza del sistema para cada uno de los componentes, para el sistema de almacenamiento y Loop de distribución se tiene contemplado la sanitizacion a 121°C por 1 hora.

4.10 En la re-validación del sistema de ventilación para las áreas clasificadas de la planta de Sueros de Hiperimunes de fabricación y envase de líquidos, area de dispensación, area de lavado, area de preparación, area de formulación y areas accesorias se evalúan parámetros como son diferencial de presión, conteo de partículas viables y no viables, cambio de aire por hora, tiempo de recuperación y en las áreas donde se encuentran ubicado los filtros HEPA las cuales se encuentra clasificadas como ISO7 como son área de envase, preparación y formulación se presenta prueba de integridad de filtro; para las áreas productivas objeto del alcance de esta inspección clasificadas se evidencia que todas se encuentra dentro de especificaciones y la frecuencia de calificación es anual.

4.11 La calificación para las áreas de vestieres, dispensación, corred principal, area de lavado, almacenamiento de material limpio se encuentran clasificadas como clase D (ISO 8); asi mismo la esclusa de ingreso a las areas de preparación, formulación y envase, áreas de preparación, area de formulación y area de envase presenta una clasificación clase C (ISO 7).

4.12 Los procesos de dispensación, preparación, formulación, envase y grafado son realizados bajo módulo de flujo laminar los cuales se encuentran clasificados como ISO 5, los cuales contemplan los parámetros de partículas viables y no viables, laminaridad, velocidad, prueba de luminancia y sonora e integridad de filtros HEPA.

4.13 El equipo de horno de secado cuenta con una unidad manejadora de aire dedicada la cual alimenta directamente a este equipo para obtener una clasificación de área clase ISO 6, se presentó conteos de partículas no viables y viables, integridad de filtros HEPA, velocidad dentro de la calificación de operación del equipo realizada en 2017;

4.14 El flujo de aire es negativo del corredor hacia las áreas de fabricación hacia las esclusas de ingreso del personal y materiales y asi mismo, positivo desde las esclusas hacia coredor limpio, flujo negativo del corredor a areas de formulación y envase. Se dispone de ventanas de paso las cuales no cuentan conexión con el sistema de ventilación, mas disponen de sistema que no permite la apertura simultanea.

4.15 Se contempla el registro del diferencial de presión para las áreas clasificadas, así como en las Unidades Manejadoras de Aire, realizando un registro diario el cual es registrado manualmente dos vez al día.

4.16 Fue revisado el informe de calificación de desempeño del sistema de generación y distribución de aire comprimido, en la cual solamente se evalúan particulas viables, determinación de hidrocarburos y humedad para los putos que tienen contacto. Encontrando los parámetros dentro de especificaciones. La frecuencia de re-validación esta contemplada anualmente.

4.17 Se realiza un monitoreo en donde se evalúan los parámetros conteo partículas viables, presencia de agua y aceite, cada vez que se utilizan los puntos durante los procesos de fabricación. se presenta procedimiento.

4.18 En el Plan Maestro de Validación se describe el procedimiento de la calificación de los equipos en sus diferentes fases instalación, operación y desempeño. **No obstante, no se encuentra documentada los parámetros y la frecuencia de re-calificación.**

MO

4.19 Se presentaron informes de revisiones de calificación de instalación y operación de algunos equipos seleccionados aleatoriamente como son: tanques preparación (250L y 380L9, Horno de despirogenización, autoclave, envasadora, grafadora modulos de flujo laminar, entre otros; en donde se evidencio que los parámetros evaluados en cada una de las fases de calificación de instalación y operación, se encontraron dentro de los criterios de aceptación establecidos. **Sin embargo, en la revisión de calificación de operación del horno de despirogenizacion se evidencio que el parámetro comparación entre sensores los resultados no cumple con la especificación, sin embargo, en el informe se menciona como cumple. Igualmente, no hay trazabilidad de los sensores de temperaturas con los certificados de calibración presentados.**

4.20 Se realizó modificación de las áreas de planta de suero hiperimunes en el primer semestrede 2017, para lo cual se retraron algunos equipos de la planta, **sin embargo, se evidencio que no se realizo re-calificación a la lavadora de viales.**

4.21 Cuentan con un procedimiento para la validación de procesos en el encuentra definido los lineamientos generales en el Plan Maestro de Validación y en el procedimiento de validaciones de procesos en donde se menciona los tipos de validaciones y numero de lotes. **Sin embargo, no se contempla los parámetros de re-validación tales como cambios críticos en equipos, sistemas de apoyo crítico, áreas de manufactura, proveedores de materias primas, entre otros y frecuencia de revalidación.**

4.22 De acuerdo al Decreto 821 de 2017, los procesos deben encontrarse estandarizados, lo cual se verifico mediante protocolos de fabricación y parámetros de control de fabricación y controles de calidad de los mismos. Asi mismo, se revisó el protocolo de la validación de procesos del suero antiofídico en donde se evalúan los parámetros críticos en cada etapa del proceso de fabricación del anti veneno, formulación, envase y acondicionamiento secundario, se verifica el estado de calificación de los equipos, calibraciones de los instrumentos, calificaciones del personal involucrado, se establece un plan de muestreo y criterios de aceptación para parámetros de fabricación y controles críticos de las diferentes etapas del proceso. **Sin embargo, en el protocolo de validación del suero antiofídico polivalente no incluye las especificaciones de los parámetros proceso y calidad; asi mismo, no cuenta con protocolo de validación de antiveneno anticoral polivalente, en donde se confirme la estandarización del proceso.**

5. PRODUCCIÓN

5.1 El alcance de esta inspección es para medicamentos no estériles se incluye en la inspección los siguientes principios activos productos biológicos (Suero antiofídico polivalente y Antiveneno Anticoral Polivalente), forma farmacéutica liquido, soluciones parenterales de pequeño volumen.

5.2 Las diferentes etapas del proceso productivo son diligenciadas durante su ejecución, entre ellos se encuentran los formatos de registro despeje de línea, rótulos de equipo limpio y áreas limpias, rótulos de dispensación de materia prima, Instrucción de manufactura (protocolo de fabricación), registro de instrucciones de proceso de envase-empaque, testigo de etiquetas, sobres, cajas, cajas corrugadas, conciliación de materiales de envase y empaque, rendimiento del proceso (cada etapa del proceso), entre otros.

5.3 Las condiciones ambientales de las áreas de manufactura tales como temperatura, humedad relativa son registradas diariamente en los formatos que se encuentran en las áreas y también en los instructivos de manufactura y la verificación de la misma se realiza mensualmente, para el diferencial de presión, son registradas diariamente por el personal operativo de las áreas.

5.4 Disponen de un áreas de dispensación de excipientes, esta actividad se realiza bajo modulo de flujo laminar y se encuentra dotada de balanzas y basculas necesarias para la dispensación. Se realiza la verificación de las balanzas antes de su uso, para lo cual se dispone de las masas acorde al rango de medida.

5.5 Los viales son sometidos a proceso de lavado y despirogenización, así como los utensilios y uniformes, guantes son esterilizados en diferentes ciclos de programación del autoclave, destinados en cada area, para el transporte de este material de envase se tiene dispuestos cabina de flujo

MO

laminar móvil que lleva el material desde el horno hacia el área de envase, el material utilizado en el envase que se esteriliza por autoclave como son jeringas, mangueras, tapones y agrafes manejan un envoltorio de doble bolsa que permite su retiro antes de la exposición bajo el modulo laminar.

5.6 El proceso de fabricación de suero antiofídico y suero anticoral inicia con la elaboración de la orden de fabricación la cual es generada por Director de Producción el cual genera un memorando.

5.7 Para preparación de suero antiofídico se realiza un pool con el plasma hiperhimune el cual ha sido obtenido del esquema de inmunización de équinos que contiene agente neutralizante (inmunoglobulina) para contra el veneno de serpiente del genero Crotalus y Bothrops. Al contrario del proceso de fabricación de Antiveneno Anticoral en el cual se realiza el fraccionamiento y purificación en forma individualizada de los plasma hiperimunes contra el veneno de serpiente de las especies *Micrurus dumerilii, Micrurus mipartitus, Micrurus isozonus y Micrurus surinamensis.*

5.8 La Primera parte del proceso se recolecta las bolsas de plasma Hiperhimune proveniente del cuarto frio para realizar un pool, posteriormente se realiza fraccionamiento por medio de precipitaciones con sulfato de amonio y consecuente filtración, en la cual el recolecta la fracción retenida, posteriormente se realiza una diálisis pasiva en la cual se determina concentración de proteína y sulfato de amonio, mediante filtraciones clarificantes y diálisis pasiva se realiza la purificación del antiveneno, el cual en su última etapa pasa a través de filtros 0,45µm y 0,22µm, antes de ser recogidos en garrafas de vidrio previamente esterilizadas. La solución obtenida es almacenada en cadena de frio

5.9 Durante el fraccionamiento y purificación se llevan a cabo controles en proceso realizados algunos por el personal operativo como otros por el personal de control de calidad como son presencia de sulfato de amonio, pH, concentración de proteína, títulos neutralizantes, esterilidad, entre otros.

5.10 Posterior obtención de resultados por parte de control de calidad y aprobación del suero, se procede el proceso de formulación, el cual es realizado bajo módulo de flujo laminar y en bolsa bioproceso de único uso esteril, en la cual se adiciona los excipientes requeridos, seguido de agitación y recirculación y posterior filtración por tamaño de poro de 0,22 µm. El tamaño de la bolsa a utilizar en el proceso Suero Antiofídico Polivalente para un tamaño de 100L y Antiveneno Anticoral Polivalente tamaño de bolsa de 10L.

5.11 Posteriormente se inicia el proceso de envasado en donde el producto almacenado en la bolsa es previamente sanitizado es transportado hacia el área de envase, el proceso se realiza modulo de flujo laminar, previamente es revisada su diferencial de presión.

5.12 Durante el proceso de envase se realiza los controles de peso. Finalizado el envase el producto es recibido en el área de grafado donde el cual es llevado a cabo en un equipo semiautomático y se realiza verificación del cierre, asi mismo, posterior agrafado se realizan control de hermeticidad para el 100% de los viales el cual es realizado en el autoclave. **Sin embargo, no se presentan el informe soporte de calificación de ciclo de hermeticidad en el autoclave.**

5.13 Se realiza inspección visual manual al 100% de las unidades envasadas, detectando los distintas defectos de acuerdo a lo establecido en el procedimiento, igualmente el personal de aseguramiento de calidad participa con una frecuencia definida en esta verificación determinando el muestreo de acuerdo a tabla militar estándar con un AQL tipo II. Al finalizar el producto es devuelto al cuarto frio.

5.14 El area de acondicionamiento secundario queda en area separada e identificada como almacenamiento, por lo tanto las unidades son transportadas hacia esta area en cavas y se tiene establecido el tiempo máximo de excursión del producto durante las actividades de etiquetado, estuchado y colocación de inserto. Se tiene establecido controles en proceso a una frecuencia definida.

5.15 El material impreso es codificado por una empresa externa, en la cual por medio de una solicitud por correo electrónico en el cual se menciona lote y fecha de fabricación y vencimiento, allegan el material con el registro del paquete técnico y la conciliación de materiales, los mismos son entregados al Personal Responsable del proceso de Producción y almacenados bajo custodia en la oficina de Producción.

5.16 Se revisaron los paquetes técnicos del suero antiofídico lote 16SAP02, en los cuales se evidencio la composición y diligenciamiento de formatos tales como protocolos de fabricación, despeje de línea,

MO

controles en proceso, rotulo de identificación de equipo y área limpia, rotulo de identificación de producto a granel, conciliación de materiales y rendimiento del proceso de fabricación, entre otros.

5.17 **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD,** no fabrica productos utilizados en evaluación de ensayos clínicos, para investigación de suero Antilonomico se está llevando a cabo ensayos de control de calidad de los venenos, asi mismo se adelanta un proyecto de investigación y desarrollo para producción de suero Antiescorpionico.

6. PERSONAL

6.1. La estructura organizacional del Instituto se describe en el organigrama general con los cargos que la conforman incluyendo: Directora General, Jefe de Planeación, Directora Técnica, Coordinadora del Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico y Coordinadora de Aseguramiento de Calidad, entre otros.

6.2. El organigrama refleja los niveles jerárquicos, las líneas de mando y los cargos de la organización, evidenciándose la independencia entre las áreas de producción y control de calidad.

6.3. La empresa dispone del personal profesional, asistencial y técnico requerido para el cumplimiento de las actividades establecidas en los procedimientos. Fueron revisados algunos documentos del personal vinculado al INS, encontrando que disponen de los documentos soporte de exámenes médicos de ingreso y de los estudios realizados; entre estos, el Director Técnico y los responsables de las jefaturas de aseguramiento de calidad, control de calidad y producción. De igual forma, se encuentran documentados los roles de los responsables de las actividades de control de calidad, producción y aseguramiento de calidad en el Site Master File MNL-R04.0000-001, **sin embargo, no se define quiénes son las personas a las que se les asignan dichos roles**. Así mismo, se define el manejo de las suplencias del personal principal, **sin embargo, el suplente del responsable de la producción es la persona designada para la liberación del producto terminado**.

6.4. Está documentado el procedimiento POE-A01.0000-001 para la formación del personal, en el que se describen los aspectos a tener en cuenta para la inducción y el entrenamiento. La inducción incluye generalidades de la empresa, descripción de cargo, sistema de calidad, temas de seguridad industrial, salud ocupacional y BPM, entre otros. Así mismo, el procedimiento contempla el registro y evaluación de los entrenamientos, incluyendo la inducción en los procedimientos propios del cargo a desempeñar, se verificaron registros.

6.5. Esta documentado el instructivo INT-R04.6020-015 que describe el proceso a seguir para el entrenamiento y capacitación específica del personal que ingresa a la Dirección de Producción, se presentaron registros **sin embargo, no se presentaron los correspondientes a la socialización de los procedimientos de liberación de producto terminado y manejo de resultados por fuera de especificación.** Se presentó el plan institucional de capacitación elaborado según las necesidades detectadas por los jefes de área, el mismo incluye diversos temas de BPM y elaboración y control de calidad de sueros hiperinmunes, se presentaron los registros de su ejecución, incluyendo las evaluaciones aplicadas. De igual forma se establece el reentrenamiento del personal que no apruebe las evaluaciones.

6.6. Se presentó el manual MEN-R04.6022-040 que define el proceso de determinación de partículas visibles y análisis de partículas subvisibles, el cual incluye la calificación del personal y la liberación del lote por parte de aseguramiento de calidad, se presentaron soportes de calificación del personal, el procedimiento incluye el descanso del personal durante el proceso

7. INSTALACIONES

7.1. Las instalaciones del **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD,** esta conformada por diferentes edificios para lo cual solo son alcance de esta visita el Edificio A, (planta de sueros), Almacén General, y Bioterio.

7.2. La Planta de Sueros Superhimunes, está conformado por dos pisos, en el primer piso se encuentran las siguientes áreas: Oficina de producción, vestieres de ingreso a la planta, área de dispensación, área de almacenamiento de material limpio, esclusa de materiales, área de lavado de viales,

MO

vestieres de ingreso a las áreas limpias, área de preparación, área de formulación, área de envase y area de agrafe. Externamente se encuentra el área de inspección visual, equipos de agua y área de almacenamiento transitorio. En el segundo piso se encuentra el piso técnico donde se ubican las unidades manejadoras de aire y sistema de aire comprimido.

7.3. En el Bloque A, segundo piso se encuentra el laboratorio de control de calidad, fisicoquímico y microbiológico y muestras de retención de materias primas, producto terminado.

7.4. En el bloque A, identificado como bodega Cuenta con dos bodegas de almacenamiento en las cuales se lleva a cabo el almacenamiento de materiales e insumos el acondicionamiento secundario de los antiveneno, asi mismo se cuenta con una bodega general para el almacenamiento del producto terminado del suero antinmunes.

7.5. En las instalaciones del INS se encuentra ubicado el bioterio donde se llevan a cabo los ensayos biológicos para los antivenenos producidos en la planta de sueros hiperinmunes, dicho bioterio se encontró en buenas condiciones de orden, mantenimiento y limpieza.

7.6. El bioterio cuenta con áreas operativas de aislamiento para la cría y alojamiento de cepas y colonias de roedores libres de patógenos específicos (SPF) bajo condiciones de barrera y áreas de contención biológica de clasificación 2 (ABSL-2/BSL2) para la ejecución de protocolos y realización de prácticas seguras con agentes de riesgo biológico 2, el cual ha sido comisionado internacionalmente por consultores AAALAC y por firmas especializadas de bioseguridad y biocontencion.

7.7. El bioterio dispone de los procedimientos de ingreso y comportamiento del personal dentro de sus instalaciones en donde se describe las restricciones, lavado y sanitizacion de manos, uso de los elementos de protección personal, tipo de uniformes a usar entre otros aspectos.

7.8. Las areas disponen de un sistema de suministro y extracción de aire que garantiza las contención a través de los flujos de aire y diferenciales de presión de las diferentes áreas con respecto a los corredores, dicho sistema es controlado a través de una plataforma denominada Building Management System (BMS) el cual regula y controlas las condiciones ambientales de temperatura, humedad relativa, presiones de aire, iluminación del bioterio. El sistema de ventilación es 100 % a perdida es decir que no hay recirculación de aire, lo cual garantiza que no se presente contaminación cruzada entre las diferentes áreas del bioterio a través del sistema de ventilación.

7.9. El bioterio dispone de los planos arquitectónicos y de los flujos de personal y materiales los cuales garantizan flujos lógicos de procesos y evitan contaminación cruzada.

7.10. El bioterio cuenta con las siguientes áreas: esclusas de ingreso de personal y materiales independientes con acceso restringido, áreas de cirugía, recuperación, necropsia, eutanasia, cuarentena, alojamiento y acondicionamiento, inactivación de residuos infecciosos, procedimientos experimentales etc, además dispone de un passthrough para el paso de los roedores del área del bioterio de cría al bioterio de prueba donde son ubicados en las áreas de alojamiento, las cuales se encuentran separadas por cada una de las especies con que se cuenta.

7.11. Con el fin de evitar la contaminación y/o ingreso de agentes adventicios a las áreas de crías y áreas soportes se tienen implementadas las siguientes barreras o procesos como son: autoclavado de alimentos, el agua potables suministrada es autoclavada, encamados esterilizados, encierros primarios esterilizados y sistema de ventilación con filtros del 99.997% de eficiencia, estaciones de cambio de roedores clasificadas con aire ISO 5, esterilización y desinfección de equipos y materiales usados entre otros aspectos.

7.12. De acuerdo al alcance de la visita se incluyo ampliación de capacidad instalada del area de almacenamiento de material la cual se encuentra ubicada en donde antes se realizaba el proceso de encapsulado (primer piso).

7.13. Para el ingreso de personal y para los materiales; los baños y vestieres para ingreso a las plantas productivas son independientes para el personal masculino y femenino; se encuentran debidamente dotados en buenas condiciones de higiene y limpieza, dotados con casillero para personal interno rutinario y visitante.

7.14. En general los flujos de personal, materiales y producto terminado están diseñados de manera lógica para evitar la contaminación y confusión en la planta.

7.15. El registro del diferencial de presión, y las condiciones ambientales (temperatura y humedad relativa)

m.o

se registra diariamente por el personal operativo.

8. EQUIPOS Y SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

8.1 El establecimiento está dotado con los equipos e instrumentos necesarios para la fabricación de medicamentos en la forma farmacéutica objeto del alcance. Ver listado de equipos anexo

8.2 Para la producción de medicamentos en forma farmacéutica estériles se encuentran diferentes equipos como son tanques de fabricación lavadora de viales, horno de despirogenización, autoclave, envasadora, grafadora y módulos de flujo laminar.

8.3 Disponen de los respectivos procedimientos de operación, limpieza y mantenimiento para los diferentes equipos, así como de sus respectivas hojas de vida.

8.4 El sistema de suministro y extracción de aire para la planta de producción está conformado por dos unidades manejadoras de aire que alimentan las áreas clasificadas como ISO 8 e ISO 7, presentan la siguiente conformación de bancos de filtros para áreas no estériles: 30-35% de eficiencia, 80-85% de eficiencia y 90%-95% de eficiencia; y dispone de filtración HEPA terminal las areas clasifcadas como ISO 7. No se contempla un porcentaje de recirculación en ninguna unidad manejadora de aire.

8.5 La saturación de los filtros se verifica a través de la medición de los diferenciales de presión, empleando manómetros instalados en las unidades manejadoras, se lleva un registro manual el cual con una frecuencia definida se realiza revisión de estos registros.

8.6 La clasificación de las áreas productivas de acuerdo al conteo de partículas viables y no viables para las áreas es gardo C (ISO 7) para las contorno de areas de preparación, formulación y envase y agrafe; y grado D (ISO 8) para las áreas de dispensación, lavado de viales, area de lavado de utensilios, vestieres de ingreso, entre otros.

8.7 En el piso técnico se encuentra ubicado el sistema de obtención de aire comprimido que presenta una configuración conformada de la siguiente manera: un compresor de tornillo, un secador refrigerante, dos filtros coalescentes, por un filtro de partículas, un filtro de aceite y un filtro de carbón activado, tanque de almacenamiento, y en los puntos que tienen contacto con el producto se encuentra un filtro de 0,22µm.

8.8 El establecimiento cuenta con un área de metrología en donde se lleva a cabo el manejo de estos instrumentos, asi como la calibración interna (verificación) de algunos instrumentos tales como manometros ubicados en las areas y en las unidades manejadoras de aire y calibraciones externas para los instrumentos: balanzas, masas de verificación, termohigrometros, sensores de temperaturas, entre otros; su control es llevado a cabo a través de un cronograma de calibraciones, en el cuál se controla la vigencia, reporta la frecuencia de calibración, así como su ubicación, identificación. La frecuencia para todos los instrumentos es anual. Se revisaron varios instrumentos incluidos en calificaciones de equipos, validaciones de procesos y los utilizados en procesos de fabricación y envase, entre otros.

8.9 Se tiene documentado el mantenimiento preventivo el cual es coordinado por el Grupo de Equipos de Laboratorio y Producción, quienes anualmente se encargan de generar un cronograma en cual se reflejan a nivel general las frecuencias para los equipos utilizados en el Instituto; asi mismo, en cada Dirección se genera un PAME (Plan Anual de Metrologia y Equipos) en el cual se encuentra escritos los equipos, identificación, frecuencias de mantenimiento, proveedor, etc. Se presentaron mantenimiento correctivo de horno de despirogenización, autoclave y sistema de aire comprimido, los cuales son realizados por un tercero.

8.10 El mantenimiento correctivo se lleva a cabo por medio de una solicitud en una aplicación que contempla el instituto en donde se diligencia algunos datos de la falla como son, fecha, nombre, dependencia, equipo y una breve descripción de la misma generando una orden de mantenimiento, por consiguiente se programa y agenda las intervenciones que puedan realizar personal del Instituto o si requiere con personal externo. Se verifico la trazabilidad de un mantenimiento correctivo.

8.11 El sistema de obtencion de agua WFI se compone de 4 subsistemas: El sistema de pretratimento conformado por un filtro multimedia, filtro suavizador, filtro de carbón activado y un filtro de 10 micras;

MO

sistema de termocompresion, sistema de sanitizacion y el sistema de almacenamiento y distribución con 5 puntos de uso.

8.12 Se presentó la calificación de diseño, instalación, operación y desempeño del sistema de obtencion de agua purificada. Actualmente se encuentra en la fase III; Se dispone de las hojas de vida y fichas técnicas de cada uno de los subsistemas, así como de las frecuencias de mantenimiento. Igualmente se realiza monitoreo continuo de las especificaciones establecidas en la farmacopea USP 39 vigente por parte de Laboratorio de Control de Calidad. Se revisaron registros evidenciando que los resultados de fisicoquímicos (TOC, pH, conductividad) y microbiológico (aerobios mesofilos, coliformes totales, E. coli) cumplen con las especificaciones establecidas y al plan de muestreo.

9. ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCIÓN Y MANEJO DE INSUMOS

9.1 El establecimiento cuenta con diferentes bodegas para el almacenamiento de materias primas, materiales de envase y empaque, productos en proceso y producto terminado. Todas las bodegas se observaron en buenas condiciones de orden, iluminación, mantenimiento y limpieza.

9.2 Se dispone del procedimiento de recepción y almacenamiento del plasma, el cual es almacenado en un refrigerador que se encuentra ubicado en la planta de sueros Hiperinmune. Se dispone de la validación de transporte del plasma desde la finca ubicada en bajaca hasta el INS. Los plasmas son transportados en cajas biotermicas que de acuerdo a la validación presentada garantizan el almacenamiento hasta 6 horas dentro del rango de almacenamiento definido (2°C a °8C), así mismo durante la recepción se verifica que se encuentren dentro de dicho rango.

9.3 Todos las materias primas y materiales de envase se encontraron identificadas de acuerdo a su estado de calidad (cuarentena, aprobados, rechazados).

9.4 Se llevan registros de las condiciones ambientales de manera diaria. Se revisaron registros. Los instrumentos usados en la medición de las condiciones ambientales (temperatura y humedad relativa) se encontraron con calibración vigentes. Se tienen definidas las especificaciones las cuales se determinaron de acuerdo a las fichas técnicas suministradas por los proveedores.

9.5 Para el almacenamiento del producto terminado se cuentan con refrigeradores los cuales se encontraron debidamente calificados por parte de un proveedor externo.

9.6 Se tiene establecido identificar los estados de calidad de las materias primas por colores teniendo establecido para cuarentena: amarillo, verde: aprobado, rojo rechazo, etc.

9.7 El sistema de almacenamiento es caótico. La rotación de inventarios se realiza con base en el sistema FEFO para materias primas y producto terminado.

9.8 Los materiales y materias primas son recibidos en el área de recepción, donde se realiza verificación contra la remisión, condiciones del embalaje, cantidades, números de lote y certificado de calidad.

9.9 Cuentan con áreas separadas y acceso restringido para la ubicación de rechazos y las devoluciones

10. DOCUMENTACIÓN

10.1 El área de Calidad del Instituto es la responsable de la administración y el control de la documentación. Su manejo se realiza en forma manual con ayuda de medios electrónicos para algunas actividades de elaboración y consulta.

10.2 Disponen de los documentos originales impresos con control de distribución de copias a las áreas que lo requieren, se presentaron registros, **sin embargo, durante el recorrido por la planta de producción, se evidenció que el área de inspección visual de viales no dispone del procedimiento para esta actividad en caso de ser requerido para consulta, así mismo, no se tienen establecido un punto fijo y apropiado para la ubicación de las carpetas utilizadas para el almacenamiento de documentos.** Se tienen documentado la realización periódica de copias de respaldo de los documentos mantenidos en forma electrónica.

10.3 El sistema documental está constituido básicamente por procedimientos operativos estándar, manuales, protocolos, instructivos, formatos, rótulos y documentos externos, entre otros.

10.4 Se encuentran documentados procedimientos POE-D02.0000-001 y POE-002.0000-01 en el que se definen los lineamientos para la elaboración, administración y control de los diferentes documentos; su estructura y manejo, en aspectos como: contenido, redacción, revisión, aprobación, codificación, diseño, responsabilidades, manejo copias controladas y documentos obsoletos. De igual forma se

M.O

describen los pasos para la solicitud de documentos nuevos o para la modificación de los ya existentes. El sistema asegura que la codificación de los procedimientos no se repita, se verificaron registros.

10.5 La revisión de los documentos se realiza cada cinco (5), cada tres (3) años, o antes si es necesario. Disponen del Listado maestro de documentos, el cual es utilizado para controlar dicha revisión; los procedimientos revisados se encontraron debidamente aprobados y están definidos los niveles de autoridad y competencia para llevar a cabo las actividades, se evidenciaron registros de la divulgación de diferentes procedimientos al personal, según el puesto de trabajo y de evaluación, así como los registros de distribución; **sin embargo, no se presentaron los registros de socialización de los procedimientos de manejo liberación de producto terminado y manejo de resultados por fuera de especificaciones**.

10.6 El desarrollo de las actividades contempladas en los procedimientos se registra en formatos registros con lineamiento de manejo y tiempos de conservación definidos.

10.7 Se documentan los lineamientos de buenas prácticas de documentación a tener en cuenta para el correcto diligenciamiento de los registros, incluyendo la forma de realizar corrección de datos errados, notación de fecha, hora y registro de firmas, entre otros.

10.8 Cuentan con el procedimiento POE-D02.0000-004 para el manejo de las no conformidades y definición de acciones correctivas, en donde se establece la descripción, toma de acciones inmediatas, investigación y análisis de causa; así mismo, se contempla la implementación y seguimiento de acciones correctivas y se describe la metodología a seguir para realizar el análisis de causa y la evaluación de la eficacia.

10.9 Disponen del procedimiento a seguir para asignar número de lote, el sistema asegura que no se repita.

10.10 Está documentado el instructivo INT-R04.6021-010 que describe los documentos que conforman y los responsables de revisar el Batch Record en cada etapa del proceso de fraccionamiento y formulación, desde la orden de fabricación, rótulos y/o tarjetas de pesadas de materias primas e insumos, despejes de línea, instructivos de fabricación, controles en proceso y certificados de análisis, entre otros. Así mismo, disponen del instructivo INT-R04-6020-001 que establece los pasos y criterios a tener en cuenta para la revisión de los registros y la liberación del producto terminado con responsables de cada etapa del proceso, incluyendo la remisión de muestras del producto al Invima para análisis junto con el historial del lote, la verificación final de toda la documentación en cuanto al correcto diligenciamiento de registros, cumplimiento de especificaciones y verificación de integridad del Batch Record. El proceso contempla la emisión del certificado de liberación del producto terminado, cuya responsabilidad está asignada al Químico Farmacéutico encargado de la Dirección Técnica. Se evidenció la existencia de la fórmula maestra del producto Suero Antiofídico Polivalente.

11. ASUNTOS REGULATORIOS

11.1 Mediante la revisión del rotulado de una muestra de retención del producto SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE con Registro Sanitario No. INVIMA 2012M-0013350, se verificó el cumplimiento de lo aprobado en aspectos como: nombre del producto, número de registro sanitario, tiempo de vida útil, contraindicaciones y advertencias, número de lote y presentación comercial, entre otros

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

12.1 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD no fábrica productos utilizados en evaluación de ensayos clínicos, para investigación de suero Antilonomico se está llevando a cabo ensayos de control de calidad de los venenos, asi mismo se adelanta un proyecto de investigación y desarrollo para producción de suero Antiescorpionico.

13. OPORTUNIDADES DE MEJORAMIENTO

OPORTUNIDADES DE MEJORAMIENTO	VERIFICACION
1. Garantizar la disponibilidad de los documentos en las areas donde se requiere y definir el sitio apropiado para su correcta ubicación.	**CUMPLIDA**

MO

2. Establecer dentro el formato de verificación de registro de balanzas las especificaciones del error permitido, asi mismo, aclarar y tomar acciones correctivas por cuanto no se registro el máximo de error permitido para la báscula del area de dispensación en la dispensación realizada en octubre de 2017.	
3. Documentar los parámetros de establecidos para una re-validación de proceso y frecuencia de re-validación. Asi mismo, presentar protocolo de validación del proceso de fabricación anticoral	**CUMPLIDA**
4. Completar en los formatos a utilizar en la validación del suero antiofídico las especificaciones de los parámetros del proceso y parámetros de calidad, hermeticidad, entre otros.	**CUMPLIDA**
5. Aclarar y tomar acciones correctivas por cuanto durante la validación de sistema de aire comprimido no se establecieron criterios de aceptación para partículas viables; asi mismo documentar las especificaciones para aire comprimido durante el monitoreo.	**CUMPLIDA**
6. Establecer dentro el protocolo de validación de llenado aséptico los siguientes aspectos: a) Selección del medio b) Prueba de promoción de crecimiento c) Definir las áreas y puntos de muestreo de análisis microbiológicos d) Incluir los despejes de línea de cada uno de los procesos unitarios. e) Establecer las condiciones de incubación f) Definir las intervenciones que se realiza dentro el proceso	**CUMPLIDA**
7. Definir quiénes son las personas a las que se les asignan los roles establecidos para las actividades de Control de Calidad, Proceso productivo y Aseguramiento de Calidad. Así mismo, aclarar el manejo de niveles jerárquicos y perfiles descrito en el Manual MNL-R04.0000-002.	**CUMPLIDA**
8. Garantizar la independencia entre el responsable de fabricar y liberar los productos antivenenos, según el manejo definido para las suplencias del personal responsable de estas actividades.	**CUMPLIDA**
9. Dar cumplimiento al numeral 32 del Decreto 821 de 2017 en cuanto a incluir en el contrato de control de calidad suscrito con el tercero: a. la entrega de la información necesaria para efectuar correctamente las actividades, b. El contratista se abstenga de hacer cualquier actividad que afecte el producto analizado, c. Definir el procedimiento de emisión del certificado de análisis d. Tener acceso y disponibilidad de los registros de análisis para el contratante.	**CUMPLIDA**
10. Aclarar y tomar acciones correctivas por cuanto se evidenció que no se realizan los planes de mejoramiento derivados de las no conformidades de las auto-inspecciones realizadas a las área de Aseguramiento de Calidad y Almacén. Así mismo, garantizar que el equipo de auto inspecciones cumpla los requisitos establecidos en el procedimiento respectivo.	**CUMPLIDA**
11. Complementar el procedimiento de manejo de quejas de productos comercializados en cuanto a incluir el retiro de producto del mercado como una medida a tomar cuando se confirma un defecto de calidad y establecer la revisión periódica de las quejas para control de recurrencia. Así mismo, garantizar que al momento de la recepción de la queja, se capten los datos del nombre y número de lote del producto.	**CUMPLIDA**
12. Aclarar el manejo de la inclusión en un lote subsiguiente para los productos devueltos y garantizar trazabilidad de productos re-acondicionados.	**CUMPLIDA**
13. Documentar el muestreo del material de acondicionamiento secundario (cajas plegadizas, etiquetas, etc) y los casos en que se deba utilizar material estériles para el muestro	**CUMPLIDA**

m.o

14. Aclarar y tomar acciones correctivas por cuanto el ambiente alrededor de la cabina de flujo laminar donde se realiza la prueba de esterilidad y su esclusa de acuerdo al reporte de validación son clase C y D respectivamente	**CUMPLIDA**
15. Documentar los parámetros a definir para una re-calificaciòn y establecer las frecuencias para los equipos de la planta de producción.	**CUMPLIDA**
16. Aclarar y tomar acciones correctivas por cuanto en la revisión de calificación de operación del horno de despirogenizacion se evidencio que el parámetro comparación entre sensores los resultados no cumple con la especificación, sin embargo, en el informe se menciona como cumple. Igualmente, no hay trazabilidad de los sensores de temperaturas con los certificados de calibración presentados.	**CUMPLIDA**
17. Aclarar y tomar acciones correctivas por cuanto no se realizó nuevamente la calificación de la lavadora de viales posterior al mantenimiento del área y desplazamiento de la misma.	**CUMPLIDA**
18. Presentar el soporte del ciclo del autoclave requerido para la prueba de hermeticidad de los viales	**CUMPLIDA**
19. Presentar los registros de socialización de los procedimientos de manejo liberación de producto terminado y manejo de resultados por fuera de especificaciones.	**CUMPLIDA**
20. Garantizar la actualización del procedimiento que debe seguir el prestador del servicio de lavado de uniformes, acorde con las indicaciones del proveedor de los mismos incluyendo tipo de agua a utilizar, ciclos de lavado y número máximo de ciclos de esterilización de los uniformes. Así mismo, garantizar la socialización del procedimiento al prestador del servicio.	**CUMPLIDA**
21. Aclarar y tomar acciones correctivas por cuanto no se presentaron los soportes de aprobación ni los listados de proveedores de materias primas y materiales de envase a utilizar, así como el cronograma de auditorías a realizar; acorde con lo establecido en el procedimiento INT-R04.6021-016.	**CUMPLIDA**

V. ANEXOS

1. Carta de Alcance de la Inspección.
2. Certificado de Constitución, Existencia y Representación Legal de la empresa.
3. Listado de Productos y Registros Sanitarios, referenciando los respectivos principios activos.
4. Productos propios fabricados en el laboratorio.
5. Productos propios fabricados por terceros.
6. Productos de terceros fabricados por el laboratorio.
7. Productos importados.
8. Listado de productos fabricados para ser usados en investigación clínica
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.
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 establecimientos de tercera parte con quienes se tienen establecidos contratos para el desarrollo de actividades de producción y control de calidad, incluidas en el alcance de la inspección.
18. Listado de los proveedores de los ingredientes farmacéuticos activos utilizados en la producción de los medicamentos incluidos en el alcance de la visita.
19. Listado de patrones de referencia.
20. Expediente Maestro del Sitio - Site Master File.
21. Soportes de cumplimiento de oportunidades de mejoramiento.

mjo

VI. CONCEPTO TÉCNICO

Una vez evaluado el cumplimiento de los requerimientos previstos en el Decreto 821 de 16 de mayo de 2017, guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Antivenenos la cual hace parte del Decreto en mención y Decreto 549 de 2001 Ministerio de la Protección Social 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 de la República de Colombia, conceptúa que **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS** ubicado en la Avenida calle 26 No. 51-20 de Bogotá D.C., **CUMPLE** con las **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA**, para la fabricación de los medicamentos con los principios activos y las formas farmacéuticas que se relacionan a continuación :

ESTÉRILES		
PRINCIPIO ACTIVO	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
PRODUCTO BIOLOGICOS SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE (De origen de Plasma Equino) ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE (De origen de Plasma Equino)	Líquidos	Soluciones parenterales de pequeño volumen (viales).

NOTAS ACLARATORIAS:

1. Los productos biológicos requieren áreas especiales para su elaboración, entendiéndose por tal, instalaciones físicas independientes de otras áreas de producción, incluidos equipos, sistemas y manejo de aire independiente, esclusas, acceso de personal y de materiales independientes, manejo de vestimenta y entrenamiento apropiado que incluya normas, procedimientos y precauciones a tomar para el personal que ingresa en dichas áreas, con el fin de evitar riesgos de contaminación desde y hacia dichas áreas.
2. Las soluciones estériles posterior a proceso de formulación son esterilizadas por filtración esterilizante con posterior llenado aséptico.
3. El suero antiofídico polivalente contiene inmunoglobulinas neutralizantes contra el veneno de serpientes del genero *Crotalus* e inmunoglobulina neutralizantes contra el veneno de serpientes del genero *Bothrops*. Asi mismo, por reacción cruzada puede neutralizar el veneno de las especies *Lachesis muta y Lachesis acrohorda.*
4. El Antiveneno Anticoral polivalente contiene inmunoglobulinas neutralizantes contra el veneno de serpientes de las especies *Micrurus dumerilii, Micrurus mipartitus, Micrurus isozonus y Micrurus surinamensis.*
5. Los sueros hiperimunes anteriormente mencionados requieren cadena de frío (2°C - 8°C).
6. El anterior concepto técnico, autoriza únicamente la fabricación de los productos con los principios activos y las formas farmacéuticas antes descritas.
7. 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

MO

disposiciones de la Normatividad Sanitaria correspondiente, so pena de las acciones a que haya lugar.

Se informa al personal del establecimiento **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS** 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 ampliación de la certificación de las BPM 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 a partir de la semana del 02 de enero de 2018, 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 doctora **GLORIA ISABEL PENAGOS,** identificada con C.C. 52.075.715 de Bogotá D.C., teléfono Nro. 2207700 EXT 1660 y celular 3214928909. De no asistir personalmente a la notificación de la respectiva resolución se entenderá la notificación por aviso conforme al Art. 69 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. Correo electrónico: gpenagos@ins.gov.co

La presente diligencia fue realizada por las suscritas profesionales, conforme a la normatividad sanitaria vigente y sin incurrir en extralimitación de funciones. Para constancia se lee y firma el día 14 de diciembre de 2017. Se deja original al interesado.

Por **INVIMA:**

LILIANA SILVIA ALVAREZ ESPEJO
Profesional Universitario.

MANUEL BECERRA MOJICA
Profesional Universitario.

FABIO ROBERTO CEPEDA VILLAMIZAR
Profesional Especializado.

Por **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS**

NESTOR MONDRAGON
Director de Producción

NIDIA MARCELA ORJUELA SANCHEZ
Directora Técnica

MARIA CARLINA CASTILLO BELTRAN
Coordinadora del Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológica