

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES		
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA			
Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 1 de 29	

ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA A INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS IDENTIFICADO CON NIT. 899.999.403-4

En Bogotá D.C., durante los días 24, 25, 26 y 27 de noviembre del 2025, 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 del **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS** ubicado en la Avenida calle 26 No. 51-20 de esta ciudad, NIT. 899.999.403-4, Matricula Nro. N.A. Teléfono:2207700 ext 1121, 1275 y 1325, Celular: 3134757688, correo electrónico: contactenos@ins.gov.co y amaldonado@ins.gov.co, con el propósito de evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica tendiente a la recertificación respectiva, en respuesta a la solicitud radicada ante el Instituto bajo el Nro.: 20241080084 del 04-04-2024.

La visita fue atendida por los siguientes profesionales: **CARLOS ALFREDO BRICEÑO T.** en calidad de Coordinador GAL; **ANA MARÍA MALDONADO VACCA** en calidad de Director Técnico ante el INVIMA; **LEONARDO AYURE D** en calidad de Contratista SST; **JENNIFER ANDREA MEJÍA** en calidad de Profesional universitario; **ADRIANA GÓMEZ** en calidad de Profesional especializado; **AURA MILENA URREGO** en calidad de Coordinadora GPRDIV; **JORGE ANDRÉS URREGO** en calidad de Contratista; **EDWIN A MELO G** en calidad de Coordinador; **ROSBERT RAMIREZ VARGAS** en calidad de Profesional especializado; **PAOLA BELEÑO SALAS** en calidad de Profesional universitario; **DIEGO ÁLVAREZ** en calidad de Coordinador, G+I+D+I; **NORMA CELIS** en calidad de Jefe control interno; **NIDIA MARCELA ORJUELA** en calidad de Profesional especializado; **FARITH JOSÉ MUJICA DIAZ** en calidad de Profesional especializado; **JAVIER BOHORQUEZ** en calidad de Jefe OAP; **JUAN FELIPE BEDOYA MENESES** en calidad de Director Técnico Producción; **DEISY MAGNOLIA LOZANO** en calidad de Coordinadora; **MAURICIO ROCHA** en calidad de Contratista; **VERÓNICA JIMENEZ** en calidad de Profesional universitario; **ANA MARÍA CASTIBLANCO D.** en calidad de Contratista; **DORA MILENA VELOSA DUQUE** en calidad de Coordinadora; **JAIME RIOS R** en calidad de Arquitecto contratista; **GINA CABALLERO ROMERO** en calidad de Coordinadora GPDT; **JUAN RUBIANO FERNANDEZ** en calidad de Coordinador; a quienes se le hizo entrega del Oficio Comisorio 3000-0297-2025.

La Representación Legal del Establecimiento está a cargo de **DIANA MARCELA PAVA GARZON** con dirección Avenida Calle 26 No. 51-20 de Bogotá D.C. y teléfono 3118509070.

La Dirección Técnica y/o Reponsabilidad Sanitaria está a cargo del Profesional **ANA MARIA MALDONADO VACCA** con Registro Profesional Nro. 5029 y PT726143 expedido por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos y Rethus 2023-07-11 y Cel: 3118509070.

Las actividades a realizar, durante la visita de inspección, fueron programadas de acuerdo al Plan Marco, el cual fue elaborado con base en Resolución 5402 de 2015 "Por la cual se expide el manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos", Resolución 3028 de Agosto de 2008, Decreto 821 del 2017 " por el cual se establece el Reglamento Técnico de Emergencia para la Obtención del Registro Sanitario de Antivenenos y se adopta la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para su fabricación.", Decreto 386 DE 2018 "Por el cual se establece el trámite para la obtención del registro sanitario de antivenenos, se simplifica el procedimiento para su renovación o modificación, y se dictan medidas para garantizar su disponibilidad.", Resolución 1160 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social con sus respectivos anexos vigentes y Decreto 335 de 2022 del Ministerio de Salud y Protección Social.

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,




	ASEGURAMIENTO SANITARIO		AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA			
Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 2 de 29	

Control de Calidad y Piso Técnico. Posteriormente se procedió a evaluar en conjunto de forma **ALEATORIA**, por parte del equipo de inspección, los indicadores referentes a:

- 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

Que de conformidad con lo previsto en el artículo 1º 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 4º del Decreto - Ley 4107 del 2 de noviembre de 2011, el Sector Administrativo de Salud y Protección Social está integrado entre otras entidades, por el INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, adscrito al Ministerio de Salud y Protección Social.

Que atendiendo lo previsto en el artículo 6 del Decreto - Ley 4109 de 2011, el Director General del INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, es el representante legal de la entidad.

Que la Doctora DIANA MARCELA PAVA GARZÓN, identificada con la cédula de ciudadanía No.24.344.656. fue nombrada mediante Decreto número 072 del 24 de enero de 2025, en el empleo de Director General de Entidad Descentralizada Código 0015 Grado 24 del Instituto Nacional de Salud y tomó posesión el 30 de enero del mismo año.

Que el INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS ubicado en la Avenida calle 26 No. 51-20 de Bogotá D.C., cuenta con Resolución Nro. 2021013984 del 22/04/2021 **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 BIOLÓGICOS SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE (De origen de Plasma Equino) ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE (De origen de Plasma Equino) ANTIVENENO LONÓMICO 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 género *Crotalus* e inmunoglobulinas neutralizantes contra el veneno de serpientes del genero *Bothrops*. Así 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. El Antiveneno Lonómico polivalente contiene inmunoglobulinas neutralizantes contra el veneno de orugas de las especies *Ionomia casanarensis* y *Ionomia orientoandensis*
6. Los sueros hiperinmunes anteriormente mencionados requieren cadena de frío (2°C - 8°C).
7. El anterior concepto técnico, autoriza únicamente la fabricación de los productos con los principios activos y las formas farmacéuticas antes descritas.
8. 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.

III. ALCANCE

De acuerdo con la carta del alcance suscrita por la Directora Técnica y/o Responsable Sanitario de **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS**, con fecha del 24/11/2025 de 2026, la inspección corresponde a la "(...) **SOLICITUD RENOVACIÓN CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA - RESOLUCIÓN N° 2021013984**.

En el marco de la auditora en Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica que adelantará el INVIMA a la Planta de Producción de Sueros Hiperinmunes del Instituto Nacional de Salud - INS, ubicada en la Av. Calle 26 N° 51 - 20, durante el periodo comprendido entre el 24 y el 27 de noviembre de 2025, muy respetuosamente solicitamos la renovación de la certificación para los siguientes productos y formas farmacéuticas:

ESTÉRILES		
PRINCIPIO ACTIVO	FORMAS FARMACÉUTICAS	
PRODUCTO BIOLÓGICOS		
SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE <i>(De origen de Plasma Equino)</i>	Líquidos	Soluciones parenterales de pequeño volumen (viales).
ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE <i>(De origen de Plasma Equino)</i>		
ANTIVENENO LONÓMICO POLIVALENTE <i>(De origen de Plasma Equino)</i>		

(...)"

IV. SITUACIÓN ENCONTRADA

1. **GARANTÍA DE CALIDAD**




	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA		
Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 4 de 29

- 1.1 El Sistema de Gestión de Calidad del Instituto Nacional de Salud - INS, se encuentra bajo la responsabilidad de una profesional Química Farmacéutica como coordinador del Grupo de Aseguramiento y control de la Calidad, quien reporta directamente a la Dirección de Producción.
- 1.2 Disponen del Manual de garantía de la calidad en cumplimiento de las BPM R04 en el que se tienen descritos los objetivos, las referencias normativas y el marco legal relacionado con las actividades de acondicionamiento, almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos. Así mismo, se encuentra descrita la política de calidad, objetivos de calidad, valores, revisiones gerenciales, saneamiento e higiene, validación, quejas, retiro de producto, producción y análisis por contrato, auto inspecciones y auditorías de calidad, personal, instalaciones y equipos, materiales, documentación, buenas prácticas de producción, buenas prácticas de control de calidad, entre otros.
- 1.3 **Durante la revisión del programa de aseguramiento de calidad, se evidenció el informe e indicadores generados por la coordinación Grupo aseguramiento de calidad y control de la calidad, dentro del mismo sólo reportan los controles microbiológicos de áreas, equipos, personal, entre otros y no se evidencio el seguimiento a otras áreas como son las áreas de producción y procesos transversales del Instituto, lo cual no deja ver el seguimiento al programa de garantía de calidad a todas las áreas o grupos incluidos dentro de la certificación de BPM en la fabricación de sueros hiperinmunes, lo anterior incumple lo establecido en los artículos 28.1 al 28.5 del decreto 821 de 2017.**
- 1.4 Cuentan con un procedimiento de autoinspecciones y auditorías internas con responsabilidad en el área de aseguramiento de calidad, realizan de manera anual el cronograma de auto inspecciones en el que se programan las áreas de acondicionamiento, almacenamiento, despacho, documentación, mantenimiento, rechazos, entre otros. Se evidenció soportes de las inspecciones realizadas a las diferentes áreas donde inspeccionaron las condiciones óptimas de instalaciones, flujos de trabajo, documentación, registros, manejo de EPPs, a su vez cuentan con un formato de reporte y seguimiento de hallazgos de autoinspecciones.
- 1.5 Tiene establecido el procedimiento de auditorías internas para evaluar todos los grupos desde el grupo administrativo del Instituto y para el área de producción cuentan con inspecciones (autoinspecciones), en los procedimientos definen los lineamientos para planificar y realizar las auditorías e inspecciones, en él tienen descrito: el ciclo se lleva a cabo de forma anual bajo el respectivo programa (Institucional o el de Producción) . El flujo de las auditorías empieza desde la programación y cronograma, plan de auditoría, solicitud de documentos a auditar, reunión de apertura, ejecución de la auditoría, recolección de evidencia, reunión de cierre e informe final de auditoría. El dueño del proceso auditado debe desarrollar e implementar el plan de acción, todos los hallazgos, de acuerdo con la clasificación de la criticidad (crítico, mayor y menor), luego lo tratan como una Desviación ó Producto no conforme o realizan la acción inmediata, cuando requiere de investigación los registran dentro del aplicativo SIGEM los cuales tendrán análisis de causa raíz y levantamiento de plan de acción. También se tiene descrito el perfil del auditor interno así: estudios técnicos o universitarios, conocimiento en BPM y experiencia. Se observó el cronograma, plan de auditoría, informe final y gestión de desviación de las auditorías e inspecciones realizadas en los años 2024 y 2025, se evidenció el registro en el SIGEM donde ingresan la investigación y cada una de las acciones a realizar.
- 1.6 Cuentan con procedimientos donde describe los temas de Desviaciones, producto no conforme y de acciones correctivas y preventivas (realizan los planes de acción y dejan el registro en el aplicativo SIGEM) en relación con las no conformidades o quejas que deriven de los procesos (laboratorio, producción, aseguramiento, entre otros), en el cual se describen las acciones a realizar desde el diligenciamiento de los formatos, fuente (auditoría, inspección, queja, entre otros), la clasificación de criticidad del evento en crítico, mayor y menor, la evaluación de la recurrencia, definición del plan de acción, aprobación final, seguimiento a los planes de acción y cierre. Así mismo, disponen de la matriz desde donde las registran y le asignan el numero consecutivo que es trazable cuando lo llegan al aplicativo, desde la cual realizan el seguimiento y cierre. Se evidenció un hallazgo desde una inspección siendo calificada como mayor y llevada al SIGEM donde incluyen la investigación, las acciones a realizas y suben las evidencias de cumplimiento.
- 1.7 Cuentan con el procedimiento de gestión de proveedores para la selección y compra de bienes y/o servicios, en el que se describe la clasificación de riesgo de los proveedores. También cuentan con procedimiento de evaluación de proveedores en el que se especifica la selección, creación, actualización y




desvinculación de proveedores. Se observa el listado de proveedores donde incluyen los proveedores. Se evidenciaron soportes de auditorías a los proveedores, revisión documental, certificaciones (si requieren alguna como son las Buenas Prácticas de Laboratorio para los prestadores de algunos análisis).

- 1.8 Cuentan con procedimiento de manejo de quejas y reclamos, en el que se describe todo el tratamiento que se le debe dar a una queja o reclamo desde la investigación completa, análisis de causa raíz, verificación de lotes anteriores y posteriores al involucrado en la queja, especificando en qué momento se requerirá de un retiro de producto de mercado y la correspondiente notificación ante el Invima, en caso de ser necesario. El responsable de las PQRDS es la dirección de garantía de calidad o el líder del proceso donde surgió la queja; tienen establecido el tiempo de respuesta, en un máximo de 24 horas después de haber recibido la queja. Realizan la revisión de la recurrencia bajo el seguimiento de los planes de acción generados a partir del levantamiento de la no conformidad. A la fecha no cuentan con quejas relacionadas con la calidad del producto.
- 1.9 El manejo y control de cambios en procesos, equipos, procedimientos y/o documentación se encuentra documentado que se documenta la descripción del cambio propuesto, descripción de la condición actual, justificación del cambio, actividades a realizar, análisis del riesgo, impacto a otras áreas para su evaluación, implementación del cambio y evaluación de la efectividad de este; también se encuentra definido en qué casos se debe notificar el cambio ante el Invima.
- 1.10 Cuentan con el procedimiento para la revisión periódica de producto en el que se establecen diferentes aspectos a verificar. **Durante la revisión anual de producto se evidenció el informe donde describe todos los productos fabricados en las áreas de fabricación (SAP (suero antiofídico polivalente), AAP (antiveneno anticoral polivalente) y ALP (antiveneno Ionomico polivalente), y al momento de las conclusiones no utilizaron una herramienta estadística para dar conclusiones para el Cpk del proceso, como relación los 3 productos no es claro los datos de cada uno de ellos, Por lo anterior, se debe incluir una metodología estadística para generar conclusiones de los datos. incumpliendo lo establecido en el Artículo 28.8 del decreto 821 de 2017.**
- 1.11 Cuentan con el procedimiento retiro de un producto del mercado GC-010, en el que se describe todo el proceso de retiro desde la evaluación de las posibles causas que generan un el retiro, la investigación del evento y la realización de un informe final. Tienen establecido que se debe realizar la investigación a lotes anteriores y posteriores al lote involucrado en el retiro, así como la notificación ante el Invima del informe completo del mismo. También tienen descrito el proceso para la realización del simulacro del retiro del producto, y lo realizan en caso en que no se presente un evento real de retiro. Se observa los informes de los años 2024 y 2025, para el producto Suero antiofídico Polivalente lote 22SAP05 Y 24SAP01, describen el proceso de contacto con los clientes, realizaron la conciliación de producto rechazado y recuperado de los clientes entre otros aspectos.
- 1.12 La liberación del producto se realiza bajo los lineamientos del procedimiento respectivo en el que se especifica la documentación que se debe verificar por parte de aseguramiento de calidad (director garantía de calidad) para dar la aprobación y liberación final al mercado de forma física dentro del paquete técnico. **Durante la evaluación del paquete técnico con Lote 25SAP01 y No. orden SH-FE-01-25 con fecha de fabricado del mes de abril del 2025, el cual es registrado en el formato "Protocolo De Operación – Envasado Y Grafado De Un Lote En La Planta De Sueros Hiperinmunes", registraron que la actividad de lavado y despirogenización de los viales fue realizada por un tercer (Pharmayect), ante lo cual se preguntó por la desviación y si se verificó antes de la liberación del producto al mercado, quienes atienden la visita manifestaron que no la tenían, lo anterior incumple lo establecido en el ítem de definiciones ("Paquete Técnico o Batch Records: Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto acabado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final"), del decreto 821 de 2017.**
- 1.13 Cuentan con el procedimiento retiro de un producto del mercado, en el que se describe todo el proceso de retiro desde la evaluación de las posibles causas que generan un el retiro, la investigación del evento y la realización de un informe final. Tienen establecido que se debe realizar la investigación a lotes anteriores y posteriores al lote involucrado en el retiro, así como la notificación ante el Invima del informe completo del mismo. También tienen descrito el proceso para la realización del simulacro del retiro del producto, y lo realizan en caso en que no se presente un evento real de retiro. Se evidenciaron los soportes de los años 2024 y 2025, donde contactaron a los clientes y obtuvieron por un porcentaje de recuperación por encima




	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA		
Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 6 de 29

del 90%.

2. CONTROL DE CALIDAD

- 2.1 El laboratorio de Control de Calidad (físicoquímico y microbiológico) se encuentra ubicado en un edificio bloque I, Control físico químico el cual se compone de las siguientes salas o áreas con los siguientes equipos: FÍSICOQUÍMICO 1: horno de secado, balanzas analíticas, Nanoproteínas. FÍSICOQUÍMICO 2: Karls Fischer, extracto, digestor, TOC, digestor, Titulador, conductímetro, espectrofotómetro, osmómetro y un cromatógrafo. Oficina de coordinador, Área de partículas sub-visibles, depósito de material de vidrio, muestras de retención.
El laboratorio de MICROBIOLOGÍA: Esta conformado por las siguientes áreas: Cuarto de reactivos, LABORATORIO 6: pesaje de venenos (Cabina de bioseguridad biológica), Cabina de bioseguridad, cámara de estabilidad condición acelerado (40 °C +/- 70% HR) que se encuentra dañado y largo plazo 30 °C +/- 75% HR, Ultracongelador, refrigerador. LABORATORIO 3: cabina de bioseguridad donde solo realiza pruebas de promoción de los medios de cultivos y placas que compran listos, se cuenta con otra cabina de bioseguridad donde se manipulan las cepas utilizadas las pruebas de productividad de los medios de cultivo, ultra congelador, e incubadoras CUARTO FRIO 1 (almacén de medios), CUARTO FRIO 2, , LABORATORIO 5:XXXXX, LABORATORIO 4: Cuenta con áreas clasificadas: se tiene esclusa de ingreso a las áreas de trabajo y alistamiento y otras esclusa para el ingreso a las área de análisis de esterilidad, y cuarto donde se realiza recuento de agua Deposito General, Depósito, muestras de retención y un área de lavado de material de vidrio
- 2.2 El área de pesadas de venenos está dotada con cabinas de bioseguridad y máscaras.
- 2.3 El laboratorio de microbiología cuenta con incubadoras, microscopio, cabinas de bioseguridad en cada una de las áreas, ultra-congeladores, refrigerador, autoclave, micropipetas; instrumentos que se encontraban identificados como calificados y calibración vigente. **Sin embargo, durante el recorrido se evidencio que se realizan esterilización de materiales en la autoclave del laboratorio de microbiología, la cual no se pudo trazar si esta se realizando de acuerdo con la carga validadas y/o calificada, dando así cumplimiento con lo descrito en la USP capítulo <1229.1>**
- 2.4 El laboratorio de control de calidad microbiológico cuenta con certificación del proveedor donde manifiestan el uso de cepa de pase cero, así mismo, se revisó el control y revisión de los registros control de cepario y creación de crio-vial; así mismo se evidencia que el máximo uso de pase es 2., almacenamiento de los criviales generados son almacenados en ultracongelador los cuales fueron trazados con respecto al control físico.
- 2.5 Se revisaron los registros de realización de las pruebas de viabilidad de medios de cultivo de acuerdo con los lineamientos de la farmacopea oficial.
- 2.6 Se evidencia la realización de las pruebas de identificación y caracterización de las cepas las cuales son realizadas anualmente.
- 2.7 Los laboratorios se encontraron en adecuadas condiciones de mantenimiento, orden, limpieza e iluminación, se monitorean las condiciones ambientales de temperatura y humedad relativas, así como, refrigeración y congelación mediante datalogger calibrados; se observaron registros actualizados y dentro de especificaciones, con trazabilidad al instrumento de medida.
- 2.8 En una edificación al lado de los laboratorios de control de calidad se cuenta con un área donde se ubican cabinas para estudios de estabilidad, ubicada en el anexo 2 a condiciones 30°C +/- 2°C, 75% +/- 5% HR, y una cámara de estabilidad para realizar estudios acelerado la cual no se encuentra en uso. Así mismo se revisó el cronograma y cumplimiento del estudio de estabilidad ongoing del suero antiofídico polivalente "MICRURICO" Lote 24AMP01, el cual fue ingreso al estudio de estabilidad en junio de 2025, con realización de los ensayos establecidos en junio de 2026.
- 2.9 Se cuenta con uso de batas, uso de uniformes, colocación de zapatos dedicados y polainas.
- 2.10 El laboratorio de control de calidad dotado de extintores, cabinas de extracción, duchas de seguridad, lavajos y kit para derrames.
- 2.11 El área de reactivos es dedicada con uso restringido, disponen de cuarto de reactivos en la cual se monitorean las condiciones ambientales.
- 2.12 Se revisaron los registros de verificación de la calibración, balanzas, potenciómetros dentro del laboratorio así mismo, se revisó aleatoriamente la verificación de la calificación de desempeño de la autoclave, y la calificación de operación y contador de partículas. **Sin embargo, al revisar el informe de la calificación**

AA



	ASEGURAMIENTO SANITARIO		AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA			
	Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 7 de 29

de la autoclave del laboratorio de microbiología realizado en mayo 2025, no está especificada la composición de la carga de sólidos con la que se evaluó la autoclave, y se evidencia que tiempo a estilización es 5 minutos., así mismo, se evidencia en la calificación de contador de partículas, no se cuenta con datos primarios que respalden los resultados. Incumpliendo cumplimiento de lo establecido en la USP <1229.2> y el numeral 7.20 del decreto 821 de 2018.

- 2.13 Se cuenta con material volumétrico tipo A, así mismo, se cuenta con micropipetas las cuales se encuentran con certificado de calibración dentro del área.
- 2.14 Durante la auditoria se revisaron el uso de estándares primarios y secundarios en los diferentes informes de validación, donde se evidencia el uso de estos. Almacenados con silica, así mismo, se encuentra control de estándares refrigerado.
- 2.15 Durante el recorrido por el laboratorio de control de calidad microbiológico y fisicoquímico se encontró lo siguiente
- Se tienen rótulos de vigencia del agua purificada en garrafas para el almacenamiento el área de microbiología, y no se presentó sustento que me garantice que no formen microfill.
 - Al preguntar el proceso del lavado de material no manifiesta el uso de agua purificada en el enjuague final, y desconoce el documento.
 - No se evidencia el uso de agua purificada "grado reactivo", en las pruebas fisicoquímicos, a pesar de que cuentan con cromatógrafo.
 - En el laboratorio de microbiología no se evidencia punto de uso de agua PW y no cuenta con la validación del transporte y soporte de vigencia del transporte.

Acorde a lo descrito en el capítulo 1117 de la USPv.

- 2.16 Presentan el procedimiento de monitoreo ambiental el cual describe los responsables, materiales y sustancias utilizadas, métodos de muestreo, medios de cultivo, directrices al momento de paro de la línea, temperaturas de incubación, entre otros aspectos. Se observaron registros de resultados microbiológicos la cual está definido para realizar durante el proceso de fabricación y una vez por semanas a las áreas de preparación, etc. Así mismo, se evidencian tendencias de los resultados del año 2024, para los diferentes puntos de muestreo. Sin embargo, No se presentaron cronogramas ni reportes del monitoreo microbiológico al aire comprimido que es utilizado en tanque de diálisis, integridad del filtro y lavado de viales. Incumpliendo el numeral 4.28 del decreto 821 de 2017.
- 2.17 De igual forma, observan resultados microbiológicos el cual es realizado a las materias primas que se utilizan en la fabricación.
- 2.18 Se realizan análisis a todas las materias primas acorde con las especificaciones de la farmacopea, así mismo cuenta con las metodologías validadas propias, verificando los certificados de plasma de los sueros autoinmunes "MICRURICO", hidróxido de sodio, cloruro d sodio, entre otros.
- 2.19 Se evidencia la realización de análisis de la materia prima "partículas subvisibles endotoxinas, neutralización, y los demás ensayos acorde con lo establecido en el Decreto-821-de-2017 numeral 23.18, así mismo se evidencian la realización de análisis de envase de vidrio, tipo de vidrio y realización de ensayos de endotoxinas durante después de realizar el lavado y deshidrogenación en el horno.
- 2.20 La especificación plasmas y análisis de materias primas, se encuentra documentado en el método y las especificaciones establecidas en el método, cuando son propias y cuando son farmacopeicas USP, se ajustan a la misma.

3. SANEAMIENTO E HIGIENE

- 3.1 Las áreas de manufactura de estériles tales como dispensación (pesaje), áreas de preparación (fraccionamiento, purificación, formulación), envasado aséptico, área de autoclave, áreas de grafado, áreas de lavado y despirogenado, esclusas de materiales y de personal, vestieres, entre otros. En general se encontraron en buenas condiciones de orden y limpieza. Sin embargo, se evidencia que los implementos de aseo utilizados en el área de acondicionamiento de inspección visual no son exclusivos, ya que también se emplean en el área de bodega, lo cual representa un riesgo de contaminación cruzada y afecta el cumplimiento de las prácticas de higiene establecidas. Asimismo, se observa la presencia de implementos de aseo en el área de fraccionamiento y purificación, los cuales se encuentran colgados en un muro y expuestos directamente al ambiente de producción. Esta situación compromete las condiciones de limpieza y control ambiental




	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA		
Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 8 de 29

requeridas para la integridad del proceso y la calidad del producto, incumpliendo así con el numeral 2.7 del decreto 821 de 2017.

- 3.2 El estado de limpieza de las áreas se registra antes de ingresar a las áreas de producción, se identifica, de igual forma se registran en formatos que son consignados en los paquetes técnicos y en bitácoras de limpieza de áreas y equipos. Sin embargo, Se evidencia que el área de acondicionamiento secundario e inspección visual, en general todas las áreas no cuentan con una identificación adecuada que permita determinar de manera clara:
 La etapa del proceso en la que se encuentra.
 El estado del área (limpio o sucio).
 Si el área está en uso o en mantenimiento.
 Actualmente, la única información disponible corresponde al lote y al producto, lo cual resulta insuficiente para establecer con precisión el inicio del proceso en dicha área y su condición operativa. Esta falta de identificación genera riesgos de confusión y dificulta la trazabilidad y el control del estado del área en relación con las actividades realizadas. Lo anterior incumpliendo los numerales 9.7, 12.18 del decreto 821 de 2017.
- 3.3 La limpieza de los equipos y utensilios de producción es realizada acorde a POE y posteriormente se autoclavan. Las partes fijas de los equipos (no tienen contacto con producto), son sanitizadas con alcohol. Los sanitizantes son filtrados por filtro de 0.22um baja flujo laminar ISO 5. Sin embargo, Se evidencia que en el área de almacenamiento de producto envasado, específicamente en las bandejas utilizadas para el resguardo de viales, no existe ningún tipo de identificación que permita conocer el estado de limpieza de dichos elementos. La ausencia de esta información impide asegurar la trazabilidad y el control adecuado de las condiciones higiénicas del área y de los materiales almacenados, generando un riesgo potencial para la integridad del producto y el cumplimiento de los requisitos de calidad establecidos, incumpliendo así con los numerales 19.3, 7.8 del decreto 821 de 2017. Además, se evidencia que las mangueras utilizadas en los procesos productivos no cuentan con una identificación adecuada y perdurable, ya que la información se borra durante los procedimientos de lavado. Esta situación dificulta la trazabilidad y el control sobre el uso de dichos implementos.
- 3.4 Asimismo, se constató la ausencia de una bitácora formal de uso que permita registrar de manera sistemática la frecuencia, condiciones y responsables de la utilización de las mangueras. La falta de este control documental compromete la confiabilidad de la información y limita la capacidad de asegurar el cumplimiento de los estándares de calidad y buenas prácticas de manufactura, incumpliendo así con los numerales 19.6, 20.4 del decreto 821 de 2017.
- 3.5 Están documentadas las restricciones de no comer, no fumar, no usar joyas ni maquillaje en las áreas productivas, entre otras y la restricción al personal que presenta heridas en la piel o síntomas de enfermedades respiratorias no está permitido su ingreso a las áreas de producción de productos estériles.
- 3.6 Así mismo está documentado y establecido realizar el lavado de manos antes de ingresar a áreas productivas.
- 3.7 El ingreso a las áreas de producción cuenta con vestieres con ingreso independiente para el personal masculino y femenino, con casilleros suficientes para el personal que labora en la planta.
- 3.8 Los registros de limpieza y desinfección de las condiciones ambientales se encontraron debidamente diligenciados con las firmas oportunas de verificación de la actividad.
- 3.9 Para las áreas estériles se tiene contemplado limpieza antes de uso de las áreas y equipos, así como los utensilios. Tipos de limpieza: General/mensual y diaria entre lotes de fabricación y incluye equipos.
- 3.10 Cuentan con procedimientos para la preparación y la rotación de las sustancias desinfectantes con una frecuencia quincenal; para esta actividad se emplean varias soluciones germicidas, VIREX 0.5, Alcohol al 70% principalmente para los equipos.
- 3.11 Se verificaron registros de limpieza de las áreas encontrándose dentro de lo especificado en los procedimientos establecidos. Los desinfectantes de todas las áreas se diluyen en WFI y se filtran a través de un filtro de 0,22 micras.
- 3.12 Las partes de los equipos que están en contacto con el producto se lavan en un área dedicada. Luego se esterilizan antes de ingresar a las áreas productivas en una autoclave siguiendo un ciclo validado de acuerdo a la distribución de cargas.




- 3.13. Los materiales como son botellones, garrafas, probetas, mangueras portafiltros, entre otros son limpiados con una solución de hidróxido de sodio 0,1N, posteriormente con agua para inyección.
- 3.14 El material de vidrio posterior limpieza es secado en horno el cual cuenta con un único ciclo de secado, se deja registro en el paquete técnico
- 3.15 La vigencia del estado de limpieza de las áreas es de 7 días para áreas, materiales y equipos.
- 3.16 La limpieza externa de los equipos de producción es realizada, con agua con inyección y posterior es realizada la sanitización con alcohol al 70%, el cual es preparado en la planta de Sueros Hiperinmune, la vigencia de la limpieza es de 7 días.
- 3.17 El personal de producción antes del ingreso a las áreas clasificadas (clase D), realiza un cambio de ropa de calle y se coloca un uniforme de dos piezas de color blanco, polainas, gorro; así mismo, para el ingreso de las áreas de fabricación o envase se coloca un uniforme blanco estéril de una sola pieza, guantes estériles y escafandra, los materiales utilizados para los uniformes del área de preparación de la purificación y el usado en el área de formulación y envase son distintos.
- 3.18 Se encuentra definido el correcto lavado de manos que debe realizar el personal y visitantes al ingresar a las diferentes áreas, así como se tienen imágenes alusivas a esta actividad, disponibles en el lugar de
- 3.19 Cuenta con una brigada de salud, en donde capacitan al personal en temas relacionados con el sistema de gestión de salud y seguridad, así mismo tratan temas relacionados con esta área.
- 3.20 También se encuentra descrita la identificación de peligros y valoración de riesgos en el que se relaciona la identificación de peligros, evaluación y valoración de riesgos y determinación de controles, contemplado por procesos, actividades, tareas y se definen los equipos de protección personal. Cuentan con profesiograma, el cual está dado por cada cargo con la identificación de riesgo en el puesto de trabajo, elementos de protección de personal, exámenes y valoraciones médicas ocupacionales. Se evidenciaron, registros de la entrega de elementos de protección personal del año 2025.
- 3.21 Disponen del plan de emergencias para la prevención, preparación y respuesta a emergencias, en el que se encuentra descrito el manejo de extintores. Este servicio es contratado con una empresa externa; quienes realizan la recarga anual y mantenimiento de todos los extintores; la inspección mensual la realizan los brigadistas.
- 3.22 Cuentan con procedimiento gestión y disposición de residuos generados, en el que se especifican las instrucciones necesarias a seguir para la gestión integral de los residuos: ordinarios, aprovechables no peligrosos, peligrosos y sanitarios o biológicos, la recogida de todos los residuos es a través de la empresa externa.
- 3.23 Cuentan con un procedimiento para el control integral de plagas en donde se describen las actividades que se llevan a cabo para evitar la presencia de plagas (insectos y roedores) en las instalaciones, se realiza de manera mensual programa bajo cronograma anual, por parte de una empresa externa, quienes son acompañados durante los recorridos por el personal de mantenimiento. Se observan el cronograma para el 2025 y registros de la actividad.
- 3.24 Se observó el pago de la ARL Positiva correspondiente para el mes de octubre, ya que hay personal de planta y contratistas.

4. VALIDACIONES

- 4.1. Según lo establecido en el Plan Maestro de validación la revalidación del sistema de ventilación se realiza cada año para todos los parámetros en calificación de desempeño. Se presento los informes de calificación de desempeño de la planta de suero hiperinmunes de los años 2024 y 2025, en donde se evaluaron los siguientes parámetros: conteo de partículas no viables (en reposo), conteo de partículas viables, tiempos de recuperación, integridad de filtros HEPA, cambios de aire por hora, diferencial de presión, encontrando todos los parámetros para todas las áreas dentro de especificaciones. Sin embargo, durante la verificación de las calificaciones del sistema de ventilación en las áreas de producción, se evidenció en el informe correspondiente al año 2025 que la calificación del sistema no fue realizada bajo condiciones de operación, lo cual representa un incumplimiento frente a los requisitos establecidos para garantizar la validez y confiabilidad del proceso de calificación. Así mismo, durante la revisión de la calificación de desempeño del sistema de ventilación, se evidenció que las ventanas de paso no fueron incluidas dentro del alcance de la evaluación. Adicionalmente, dichas ventanas no cuentan con el soporte documental correspondiente a la medición de partículas viables y no viables, lo cual limita la verificación integral de las condiciones ambientales requeridas




	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA		
Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 10 de 29

para garantizar la confiabilidad del proceso, además, durante la revisión de las calificaciones del sistema de ventilación en las áreas de producción, se evidenció que no se garantiza ni se presentan las tirillas emitidas por los contadores de partículas como parte del soporte documental requerido. Esta omisión afecta la trazabilidad y la verificación objetiva de los resultados obtenidos en el proceso de calificación del sistema de ventilación, incumpliendo así con lo descrito en el numeral 7.30 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.

- 4.2. El flujo de aire es positivo de las áreas de envase de estériles hacia el corredor de producción, vestier y demás áreas de manufactura y así mismo, positivo hacia los vestieres desde el corredor principal el cual sale en cascada hacia áreas no controladas. En las áreas no estériles los flujos son positivos desde el corredor hacia las áreas de producción. Sin embargo, se evidenció que en el área de fraccionamiento y purificación la exclusiva de desechos, que a su vez funciona como salida de emergencia, no cuenta con un diferencial de presión que permita verificar el mantenimiento constante de un flujo positivo desde el área más limpia hacia la menos limpia. La ausencia de este control compromete la adecuada segregación de áreas, incrementa el riesgo de contaminación cruzada y afecta el cumplimiento de las condiciones críticas de operación requeridas para garantizar la calidad y seguridad del proceso, incumpliendo así con el numeral 4.2 del decreto 821 de 2017.
- 4.3. Se realiza el registro del diferencial de presión para las áreas clasificadas, así como en las UMA's, realizando un registro diario.
- 4.4. Para la calificación de los equipos se contempla en el Plan Maestro de Validaciones que se realiza las todas las etapas de calificación desde calificación de diseño, calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño; así mismo, en el procedimiento de calificaciones se describe una categorización de los equipos con el fin de definir su criticidad y por ende la frecuencia de recalificación; siendo las frecuencias para el módulos de flujo laminar, autoclave y horno de despirogenización cada año y los demás equipos como son lavadora de viales, envasadora, tanques de preparación y grafadora cada tres años. Sin embargo, se evidencia que en los módulos de flujo laminar no se encuentran claramente identificados los límites de alerta y de acción que permitan detectar oportunamente la ruptura o saturación de los filtros. La ausencia de esta información compromete la capacidad de monitoreo y control del sistema, dificultando la prevención de desviaciones en las condiciones críticas de operación y afectando la confiabilidad del proceso productivo, incumpliendo así con el numeral 7.31 del decreto 821 de 2017.
- 4.5. Se observaron protocolos e informes de calificación operación y desempeño del autoclave del 2025, en donde se verifican la carga con cámara vacía y algunas de las cargas establecidas (uniformes, envase, equipos) en sus procedimientos; se tuvieron a la vista los resultados las distribuciones de temperatura, prueba de Bowie & Dick en la calificación de operación y tiempos de letalidad y resultados de bioindicadores en la calificación de desempeño en donde se evidencia la adecuada calificación de estas cargas. Se evidenciaron los datos primarios de estas distribuciones de temperatura, así como se verificaron los certificados de algunos de los sensores utilizados.
- 4.6. Se presento la calificación de operación y desempeño del horno de despirogenización la cual contempla dos ciclos calificados: envase y proceso; se tuvo a la vista los informes de operación y desempeño para el ciclo envase y ciclo de procesos, para lo cual se evaluó la distribución de temperatura en cámara vacía, conteo de partículas no viables, velocidad, integridad de filtro HEPA y en calificación de desempeño se verifico la distribución de temperatura mediante determinación del Fh y verificación de apirogenicidad por verificación de reducción de 3 unidades logarítmicas de endotoxina en los viales; encontrando que los resultados se encuentran dentro de especificaciones para cada una de las prueba realizadas.
- 4.7. Se presentaron calificación de operación de los tanques de 151L y 378L del año 2025 en donde se evalúa la velocidad del agitador y la verificación del nivel de los tanques; y calificación de desempeño es ejecutada durante la validación de procesos de los purificados.
- 4.8. Se verifico la calificación de operación de la envasadora en donde se evaluó el proceso de envase con agua para diferentes velocidades y el posicionamiento de los tapones mediante inspección visual; observando que ambos parámetros se encuentran conformes.
- 4.9. Se presenta la calificación de desempeño de los módulos laminares ubicados en el área de envase, área de formulación, área de preparados y área de dispensación; en donde se evaluaron los conteos de partículas no viables, viables, velocidad, laminaridad, integridad de filtros HEPA, ruido y luminosidad; evidenciándose que los resultados se encuentran acorde a las especificaciones.




- 4.10. Se presento la calificación de la lavadora de viales del año 2025 en donde se verifica la limpieza mediante verificación de viales previamente ensuciados con carbón activado; así mismo, se verifica los ciclos de lavado y la integridad de los envases; encontrando que cumple para verificación de cada uno de los parámetros descritos. Sin embargo, durante la verificación de la calificación de la lavadora de viales se evidenció que no se establecen ni se determinan los parámetros correspondientes a la presión de lavado con agua y la presión de soplado de aire comprimido. La ausencia de estos valores críticos limita la capacidad de validar adecuadamente el desempeño del equipo y afecta la confiabilidad del proceso de limpieza y secado de los viales, incumpliendo así con lo descrito en el numeral 19.10 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.
- 4.11. Se presento la calificación de desempeño del sistema de aire comprimido, en donde se evalúan los parámetros establecidos en la ISO 8573 los cuales son: partículas no viables, presencia de agua (punto de rocío) y aceite y microbiología encontrándose que el mismo cumple con las especificaciones para los puntos de uso de lavado de viales, preparación, formulación y envase de viales.
- 4.12. Se verifico la validación (CONCURRENTE) de los procesos Suero Antiofidico Polivalente; Anticoral polivalente; y antiveneno Ionómico polivalente. Los cuales cuentan con protocolos aprobados de fabricación e informe aprobado, cuentan además con su respectivo análisis de riesgos de algunas de las etapas productivas determinando los más críticos. Se realizó con 3 lotes consecutivos, con un tamaño de lote industrial. Además, se verifico la formula maestra, la cual concuerda con los instructivos de fabricación y se tuvo a la vista los soportes de los controles de proceso y los diferentes análisis y resultados de los ensayos realizados en cada etapa del proceso productivo, así como el proceso de filtración esterilizante y posterior la capacidad del proceso mediante Cp y CpK. Sin embargo, Durante la verificación del Protocolo de Validación del Proceso de Suero Antiofidico Polivalente, este no garantiza de manera integral la identificación de los Parámetros Críticos del Proceso (CPP) ni de los Atributos Críticos de Calidad (CQA) en cada una de las etapas del proceso. Tampoco se hace referencia a los proveedores de materias primas, lo cual constituye un elemento esencial para la trazabilidad y la gestión de calidad en la producción del suero antiofidico polivalente.
- Asimismo, se evidencia que el diagrama de flujo del proceso no inicia desde la etapa de dispensación, sino únicamente a partir de la precipitación del plasma con sulfato de amonio, lo que genera una representación incompleta del proceso global y afecta la coherencia del protocolo de validación, incumpliendo así con lo descrito en los numerales 10.1, 24.5 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017. Además, El análisis de riesgos presentado en el protocolo de validación del proceso de suero antiofidico polivalente resulta incompleto, ya que no contempla aspectos críticos de diversas etapas operativas. En particular, se identifican las siguientes omisiones:
- a. **Trasvase inicial:** No se evalúan los riesgos asociados al trasvase del precipitado obtenido con amonio al 11.97% desde el tanque de 46L hacia el tanque de 378L mediante el uso de garrafas.
 - b. **Uso de mangueras:** Falta el análisis de riesgos relacionados con el empleo de mangueras para el llenado de garrafas durante la segunda precipitación con sulfato de amonio.
 - c. **Filtración:** No se consideran los riesgos vinculados al uso de papel filtrante en las diferentes etapas de filtración, particularmente en lo referente a la posible contaminación del producto.
 - d. **Diálisis pasiva:** Se omite el análisis de riesgos en la etapa en la cual el personal retira manualmente el filtro con la crema y realiza el raspado en el tanque de 46L, así como el riesgo asociado al uso de aire comprimido para presurizar dicho tanque y recoger las membranas de diálisis.
 - e. **Manipulación de membranas:** No se incluyen los riesgos derivados de la apertura y trasvase manual de las membranas de diálisis hacia garrafas.
 - f. **Trasvase post-diálisis:** Falta el análisis de riesgos en el trasvase de las garrafas que contienen el producto de la diálisis hacia el tanque de 378L para iniciar el proceso de precipitación.
 - g. **Precipitación ácida:** No se identifican riesgos asociados a esta etapa, especialmente en lo relativo a la medición y control de la cantidad de ácido acético empleado.
 - h. **Filtración clarificante:** No se contempla el riesgo vinculado al uso del filtro de dos micras en la etapa de clarificación.




	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES		
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA			
	Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 12 de 29

- i. **Almacenamiento:** Se omiten los riesgos asociados al almacenamiento del producto purificado.
- j. **Etapas posteriores:** No se presenta análisis de riesgos desde la etapa de formulación hasta el acondicionamiento secundario, lo que deja sin cobertura una parte esencial del proceso productivo.

Lo anterior incumpliendo con el artículo 8, y numerales 9.11, 8.3 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.

En el informe de validación del proceso de suero antiofídico polivalente se evidenció que la documentación correspondiente a las etapas hasta la purificación se encuentra actualizada en un informe elaborado en 2022. Sin embargo, el resto de las etapas del proceso se sustentan en un informe de 2015, el cual presenta limitaciones relevantes. En particular, se constató que dicho informe no incluye ningún estudio ni análisis de las etapas de envasado, lo que genera una brecha en la cobertura integral del proceso y afecta la solidez del soporte documental de la validación, incumpliendo así con lo descrito en el artículos 8.5 y 8.7, y los numerales 24.4, 24.5 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.

En el informe de validación del proceso de antiveneno anticoral polivalente se evidenció que, en la etapa de llenado, no se calculó el índice de capacidad del proceso (CP), limitándose únicamente al cálculo del CPK. Al realizar el ejercicio manual con el segundo lote, se obtuvo un valor de CP = 0.33, lo que refleja una capacidad insuficiente del proceso en dicha etapa.

Adicionalmente, el informe presentado solo abarca hasta la etapa de envasado, sin incluir el análisis correspondiente a las etapas de grafado, acondicionamiento secundario y la determinación de hermeticidad, lo que genera una cobertura incompleta del proceso y limita la validez integral de la validación, incumpliendo así con lo descrito en el artículos 8.5 y 8.7, y los numerales 10.1 y 24.4 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.

En el informe de validación del proceso de antiveneno lonómico polivalente se evidenció que la documentación presentada únicamente abarca hasta la etapa de envasado. No se incluyeron dentro de esta validación las etapas posteriores, correspondientes al acondicionamiento secundario, lo que genera una cobertura incompleta del proceso y limita la solidez del soporte técnico requerido para garantizar la validación integral, incumpliendo así con lo descrito en el artículos 8.5 y 8.7, y los numerales 10.1 y 24.4 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.

- 4.13. Se verificó protocolo e informe aprobado de la validación de la filtración esterilizante, para el producto Suero Antiofídico Polivalente. El filtro empleado es de 0.22µm Tipo KA2NFZP2, marca PALL, la configuración del kit de filtración corresponde a filtro DE 0.45 µm y filtro de 0.22µm, se realizó por triplicado con 3 filtros diferentes, en este se realizó el ensayo de viabilidad, en el cual se concluyó que el microorganismo B. Diminuta es viable en el producto, ensayo de integridad (punto de burbuja) inicio-fin, extractables, reto microbiológico, bioburden (antes y después) y compatibilidad. Se establecieron los parámetros de filtración (velocidad de flujo, presión y temperatura). Se verificó certificación del lote de B. Diminuta empleados. En general se presentaron resultados satisfactorios acordes con el proceso productivo.
- 4.14. Se verificaron los estudios de holding time del producto purificado. Sin embargo, En la validación del holding time del producto purificado de MICRÚRICO se evidenció que no se cuenta con soportes de esterilidad adecuados para respaldar esta etapa. El informe únicamente presenta resultados correspondientes al día cero, sin incluir evaluaciones posteriores que permitan demostrar la estabilidad microbiológica (esterilidad) del producto durante todo el periodo de retención definido. Esta limitación afecta la solidez del análisis y compromete la confiabilidad del soporte técnico requerido para garantizar la validez del proceso, incumpliendo así con lo descrito en los numerales 26.4 y 9.18 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.
- 4.15. Se encuentra definida la frecuencia para realizar la calificación periódica de diferentes equipos y sistemas, así como verificación del mantenimiento del estado validado/calificado y generación de informe anual.
- 4.16. Se evidenciaron los cronogramas y programación de calificación de los diferentes equipos y sistemas de apoyo crítico evidenciándose el correcto cumplimiento de las fechas programadas para las actividades, revisando el cumplimiento de los mismo.
- 4.17. Cuentan con el protocolo "Simulación de proceso aséptico", el cual describe las pautas para la realización de la prueba de llenado de medios simulando condiciones e intervención similares al proceso productivo,




uso de componentes y materiales estériles, número de personas en el área aséptica, uso de gas inerte, entre otros aspectos

- 4.18. En cuanto a los requisitos para la prueba de simulación de llenado de medios se encuentra que los equipos deben estar calificados, instrumentos calibrados, áreas calificadas, colaboradores calificados, elección del medio de cultivo (TSB), se describe la realización de la prueba, preparación de materiales, monitoreo ambiental durante la simulación, personal, intervenciones, entre otros. De igual forma, se incluye la inspección y esterilización de frascos, incubación de los mismos, pruebas de promoción de crecimiento a los medios de cultivo, descarte de unidades envasadas después de cada procedimiento, criterios de aceptación, desviaciones, entre otros. Al revisar las verificaciones de los llenados de medios solo se tiene uno del año 2025 el cual se encuentra una unidad no conforme para un lote de 3200 unidades, y manifiestan que el año pasado no se pudo realizar porque en la época que se tenía programado estuvo dañado los equipos del área. **Sin embargo, al revisar informe de verificación de la validación del llenado aséptico, el cual solo se realizó con 1 lote identificado con No.20250408-01 se encontró lo siguiente:**
- e. **No se presentó el racional para definir el peor caso en el llenado, se reportó un tiempo del llenado de 2:30 minutos, con tiempo final de alistamiento de 5 horas.**
 - f. **No se evidencia el criterio de aceptación del punto de Burbuja.**
 - g. **Se evidencia especificación de microbiológicos de áreas "monitoreo ambiental" sin ajustarse a la norma (1117 de USPv).**
 - h. **El informe realizado en el año 2025.04.09, se evidencia 1UFC con una evaluación de un lote 3241 unidades, sin que se efectuó una evaluación robusta y concluyente de la desviación.**
- Lo anterior, incumpliendo el numeral 24.1, 24.3 y 24.2 del Decreto 821-de-2017. (Informe 37 OMS)**
- 4.19. Cuentan con lineamientos escritos sobre el muestreo microbiológicos de áreas y personal, durante el llenado de medios, en clase A (envasado) y dedos de ambas manos. Se observan datos primarios de preparación y pruebas de promoción de crecimiento del medio de cultivo utilizado en la simulación al inicio y final del envasado, se observa registro (check list) de la inspección visual y de acceso a las áreas del personal, certificados de esterilización de material utilizado (frascos, tapones, otros), controles microbiológicos (ambientes, superficies, personal) de las etapas.
- 4.20. Se cuenta con tres productos antifúngicos; donde se evidencia que el proceso de purificación es el mismo para todos los productos, para el cual se realiza evaluación de la solución de hidróxido de sodio utilizado en la inactivación y del detergente la cual es realizado cada vez que finaliza una limpieza de equipos; la cual es realizada por la técnica de TOC y conductividad así mismo, se cuenta con protocolo para realizar la validación de limpieza **Sin embargo, al revisar la validación de limpieza se encontró que se realizan trazas de los agentes de limpieza Dextrano, hidróxido de sodio y microbiológicos (Recuento total de microorganismos), endotoxinas) antes de cada fabricación a los equipos, así mismo se revisó el protocolo de validación de limpieza que se encuentra en proceso para implementar del cual se evidencia que no incluyo la toxicidad del "activo", cálculo de los límites máximos permitidos por los tres métodos, y la técnica de análisis no presentaron la validación de la técnica. Incumpliendo el numeral 24.1 de la resolución 821 de 2017.**
- 4.21. Se reviso el informe de validación de la técnica de análisis para determinar trazas de detergente y el criterio de aceptación, el cual es realizado por varias técnicas TOC y conductividad, el cual cumple con los lineamientos establecidos en el cap. 1225 de la USPv
- 4.22. Cuentan con la validación de la metodología analítica para la determinación de la neutralización del producto que contiene MICRURICO, donde se evaluaron los parámetros de adecuabilidad del sistema, selectividad, linealidad, exactitud, precisión, **Sin embargo, se evidencio que el método de ensayo utilizado para la determinación de la dosis efectiva 50 de MICRURICO, (cód. MEN-R04.6022-1) que es usado en el ensayo de neutralización; este es diferente a lo establecido de la validación del método cód. IV05-2018-006 que además tiene nombre de determinación de dosis efectiva de productos fabricados a partir de sueros hiperinmunes siendo los datos de esta validación del método de ensayo de MICRURICO, Incumpliendo lo establecido en el numeral 24.1 de la resolución 821 de 2017 y lo establecido en la misma validación.**
- 4.23. Se evidenciaron registros de verificación de la inactivación de las trazas de detergente de la fabricación del último año, así mismo se tiene establecido realizarlo cada vez que finaliza el producto.




	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA		
Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 14 de 29

5. PRODUCCIÓN

- 5.1 El alcance de esta inspección es para medicamentos estériles con principios activos: Biológicos: suero antiofídico polivalente, antiveneno anticoral polivalente y antiveneno lonoico polivalente en forma farmacéutica viales soluciones de pequeño volumen.
- 5.2 El inicio del proceso de producción empieza con un memorando en el cual se describe el producto a requerir con las cantidades establecidas, el cual es generado por el Director de Operaciones.
- 5.3 Las diferentes etapas del proceso productivo son diligenciadas durante su ejecución, entre ellos se encuentran los formatos de orden de producción (purificación, formulación y envase y acondicionamiento secundario), 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, rendimiento de etiquetas, sobres, cajas, cajas corrugadas, conciliación de materiales de envase y empaque, rendimiento del proceso (cada etapa del proceso), entre otros.
- 5.4 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 protocolos de manufactura, los diferenciales de presión son registradas diariamente por el personal operativo de las áreas.
- 5.5 Disponen de un área 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.
- 5.6 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 la preparación de suero antiofídico se realiza un pool con el plasma hiperhímmune el cual ha sido obtenido del esquema de inmunización de equinos que contiene agente neutralizante (inmunoglobulina) contra el veneno de serpiente del género *Crotalus* y *Bothrops*. Al contrario del proceso de fabricación de Antiveneno Anticoral en el cual se realiza el fraccionamiento y purificación en forma individualizada del plasma hiperhímmunes contra el veneno de serpiente de las especies *Micrurus dumerilii*, *Micrurus mipartitus*, *Micrurus isozaon* y *Micrurus surinamensis*. La Primera parte del proceso se recolecta las bolsas de plasma Hiperhímmune proveniente del cuarto frío 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 0,45um y 0,22um, antes de ser recogidos en garrafas de vidrio previamente despirogenadas. La solución obtenida es almacenada en cadena de frío.
- 5.8 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.
- 5.9 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 esteril de único uso, en la cual se adiciona los excipientes requeridos, seguido de agitación y recirculación y posterior filtración por tamaño de poro de 0,22 um.
- 5.10 Posteriormente se inicia el proceso de envasado en donde el producto almacenado en la bolsa es previamente sanitizado y transportado hacia el área de envase y taponado, el proceso se realiza en un módulo de flujo laminar, donde previamente se verifica las condiciones del área como son temperatura, humedad y diferencial de presión. Durante el proceso de envase se realiza los controles de peso y conteo de partículas no viables durante todo el proceso. Finalizado el envase, el producto es recibido en el área de grafado mediante traspaso por una ventana de paso, los viales son recibidos bajo flujo laminar y el proceso es llevado a cabo en un equipo semiautomático. Una vez son grafados los viales se procede a realizar la prueba de hermeticidad, la cual se realiza al 100% de los viales en un ciclo calificado del autoclave. Posteriormente se ejecuta el proceso de inspección óptica en el Bloque D lugar donde queda ubicado el área de almacenamiento de materia prima y materiales.
- 5.11 Se realiza inspección visual manual al 100% de las unidades envasadas, detectando las distintas defectos de acuerdo a lo establecido en el procedimiento, igualmente el personal de aseguramiento de calidad




	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA		
	Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01
			Página 15 de 29

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 frío.

- 5.12. El área de acondicionamiento secundario queda en la misma área de inspección óptica. Este proceso inicia con una orden de acondicionamiento secundario en las cuales se contempla las actividades de codificado, etiquetado, estuchado y colocación de inserto. Se tiene establecido controles en proceso a una frecuencia definida por parte de Aseguramiento de la Calidad.
- 5.13. 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 área, 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 módulo laminar.
- 5.14. Se revisaron los paquetes técnicos de los antivenenos objeto de alcance, utilizados en las validaciones de procesos en los cuales se evidencio la composición y diligenciamiento de formatos tales como protocolos de fabricación, despeje de línea, 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.

6. PERSONAL

- 6.1. Cuentan con organigrama el cual está conformado por un consejo directivo, dirección general, para luego definir las diferentes direcciones entre la cual se encuentra la dirección de producción quien es la responsable del proceso de fabricación y de ella dependen los cargos de: Director técnico de sueros Hiperinmunes ante el Invima, coordinador grupo animales venenosos, coordinador producción y desarrollo tecnológico, coordinador grupo de animales de Laboratorio, coordinador grupo de aseguramiento y control de calidad, coordinador grupo de producción de reactivos de diagnóstico In vitro, entre otros cargos. Dicho organigrama se encuentra acogido desde el Manual de Calidad del proceso de producción.
- 6.2. **Durante la revisión del Manual de Garantía de la calidad en cumplimiento de las BPM donde incluyen el organigrama para la fabricación de Medicamentos, se evidencio que Control de calidad y producción le reportan a dirección de producción en lo cual no se evidencio la independencia entre control de calidad y producción, incumpliendo lo establecido en el artículo 1.1. Decreto 821 del 2017.**
- 6.3. Cuentan con descripciones de cargo en los que se describen las actividades a realizar, las suplencias y los requisitos en cada uno de los casos.
- 6.4. Cuentan con procedimiento para selección de personal en el que se describe todo el proceso de selección y contratación de personal: los requisitos mínimos exigidos, el requerimiento del personal: entrevista, verificación de referencias, entrevista por parte de talento humano; de este procedimiento se desprende un anexo con las descripciones de los perfiles de cargo.
- 6.5. Disponen de un procedimiento de inducción, reinducción (calificación del personal) y capacitación del personal en el que se describe el proceso de inducción, calificación y entrenamiento y/o capacitación de los colaboradores todo Laboratorios Legrand; en el se observan los requerimientos generales y el plan de inducción y entrenamiento. Se observa el plan de entrenamiento del personal de muestreo y dispensación, el cual incluye la lectura y la calificación en los temas propios de cada actividad.
- 6.6. **Para la calificación del personal de producción y control de calidad cuentan con un procedimiento y un formato de reinducción FOR-R04.0000-57, donde detallan aspectos para tener en cuenta de forma anual, sin embargo, no es trazable la capacitación especifica de acuerdo con el cargo y funciones del personal, el flujo del registro en el formato en cuanto al conocimiento de los procedimientos, el desempeño, verificación de otros aspectos y el concepto. Incumpliendo el numeral 1.12 del decreto 821 de 2017 y el procedimiento del procedimiento.**
- 6.7. Describen dentro del sistema documental como van a realizar la calificación del personal que labora en la inspección visual de los viales (producto estéril que requiere cadena de frío), tienen establecido que para la primera calificación del personal el NAP test incluye 240 viales y definen que el AQL es del 2,5% de acuerdo con la farmacopea vigente. Y se evidencio que, en los registros de evaluación de recalificación de inspección visual, se encontró que retan al personal sólo con 30 unidades de viales e igualmente el instructivo de inspección visual cita lo mismo y que el AQL del proceso es el 2.5% (aproximadamente es 240 viales) de acuerdo con la farmacopea oficial vigente, por lo anterior




	ASEGURAMIENTO SANITARIO		AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA			
Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 16 de 29	

incumple el numeral 1.15 del decreto 821 de 2017 y el procedimiento del inspección visual.

- 6.8. Las suplencias se encuentran descritas en el manual de calidad y para el personal de planta desde la hoja de vida.
- 6.9. Así mismo, en el procedimiento inducción, reinducción y capacitación del personal, están descritos los lineamientos para los procesos de inducción, entrenamiento y capacitación continua; la calificación de las capacitaciones está dada de 0-5 siendo 4 la nota mínima aprobatoria, en caso de que el personal obtenga notas inferiores se deberá recapacitar. Se observan formatos de inducción donde se evidencian los temas de: generalidades de la empresa, conceptos básicos, reglamento interno de trabajo, inducción específica sobre aspectos importantes del cargo: procedimientos, manual de funciones, SST, farmacovigilancia y reinducción anual.
- 6.10. También se observó el cronograma de capacitaciones con los siguientes temas: buenas prácticas de documentación, buenas prácticas de manufactura, limpieza y sanitización de áreas, farmacovigilancia, temas transversales del Instituto; se observan las listas de asistencia, evaluaciones y presentaciones respectivas.
- 6.11. Se revisaron las hojas de vida: Director técnico de sueros Hiperinmunes ante el Invima, coordinador producción, inspectores visuales, personal que labora en el área de fabricación, entre otros cargos; encontrándose documentada la información correspondiente a estudios académicos, perfiles de cargo, entre otros.

7. INSTALACIONES

- 7.1. Las instalaciones del INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, está conformada por diferentes 12 edificios (Bloques), para lo cual solo son alcance de esta visita el Bloque I, (planta de sueros), Bloque C bodega de almacenamiento de materia prima, material de envase y empaque, área de inspección óptica y acondicionamiento secundario, en el Bloque D se encuentra el área de almacenamiento de producto terminado e independiente en otro edificio se encuentra el Bioterio.
- 7.2. La Planta de Sueros hiperinmunes, está ubicado en el primer piso en donde 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, vestieres de ingreso a las áreas limpias, área de preparación de purificados, área de formulación, área de envase y área de agrafe. Externamente se encuentra los equipos de agua para inyección, vapor limpio y un área de almacenamiento transitorio. En el segundo piso se ubican las unidades manejadoras de aire.
- 7.3. En el Bloque D, segundo piso se encuentra el laboratorio de control de calidad, fisicoquímico y microbiológico y muestras de retención de materias primas, producto terminado. En este mismo edificio en el primer piso se ubica el área de almacenamiento de producto terminado; allí se ubica una nevera (producto terminado), congelador (pilas de congelación) y las cavas de icopor para su respectivo transporte.
- 7.4. En el bloque C, identificado como bodega de almacenamiento, se encuentra el almacenamiento de materiales e insumos de fabricación, así como el área de inspección óptica, nevera de almacenamiento de producto transitorios y el acondicionamiento secundario de los antivenenos.
- 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 registro del diferencial de presión, y las condiciones ambientales (temperatura y humedad relativa) se registra diariamente por el personal operativo.
- 7.7. Actualmente, los flujos de personal y materiales en la planta de producción de antivenenos presentan oportunidades de mejora para alinearse plenamente con la normatividad vigente. La dirección es consciente de esta situación y ha manifestado su compromiso para implementar los ajustes necesarios en el mediano plazo. Estas adecuaciones no se han ejecutado aún debido a limitaciones presupuestales, propias del contexto operativo de una planta cuya misión es estratégica para garantizar la disponibilidad nacional de antivenenos. No obstante, la organización mantiene su enfoque en avanzar progresivamente hacia un diseño de flujos más eficiente y acorde con los estándares requeridos, priorizando la continuidad y calidad del suministro.
- 7.8. El sistema de aire comprimido se encuentra ubicado en la parte externa del Bloque D.
- 7.9. 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 biocontención.
- 7.10. El bioterio dispone de los procedimientos de ingreso y comportamiento del personal dentro de sus instalaciones en donde se describe las restricciones, lavado y sanitización de manos, uso de los elementos de protección personal, tipo de uniformes a usar entre otros aspectos.
 - 7.11. Las áreas disponen de un sistema de suministro y extracción de aire que garantiza la 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 controla las condiciones ambientales de temperatura, humedad relativa, presiones de aire, iluminación del bioterio. El sistema de ventilación es 100 % a pérdida 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.
 - 7.12. 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.
 - 7.13. 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.
 - 7.14. 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 potable 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.
- 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.
 - 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, entre otros.
 - 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 áreas clasificadas como ISO 7. No se contempla un porcentaje de recirculación en ninguna unidad manejadora de aire.
 - 8.5. Así mismo se, encuentra dos unidades manejadoras de extracción, las cuales cuentan con filtros de carbón activado.
 - 8.6. 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.
 - 8.7. La clasificación de las áreas productivas de acuerdo con el conteo de partículas viables y no viables para las áreas es grado C (ISO 7) para las contorno de áreas de preparación, formulación, envase y agrafe y se encuentra clasificado grado D (ISO 8) para las áreas de dispensación, lavado de viales, área de lavado de utensilios, vestieres de ingreso, corredor interno, entre otros.
 - 8.8. También cuentan con módulos de flujo laminar los cuales se ubican en las áreas de áreas de preparación, formulación, envase y agrafe.
 - 8.9. Anexa al bloque B, en una caseta se encuentra ubicado el sistema de obtención de aire comprimido que presenta una configuración conformada de la siguiente manera: un compresor con 4 scroll tipo tornillo




	ASEGURAMIENTO SANITARIO		AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA			
	Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 18 de 29

libres de aceite, tanque pulmón, dos secadores adsorptivos, dos líneas de filtración (filtros coalescentes, filtros de partículas, y filtros de carbón activado), tanque de almacenamiento, y filtro de 0.22µm en los puntos que tienen contacto con producto.

- 8.10. El Instituto cuenta el Grupo de Equipos de Laboratorio y Producción el cual es el encargado de la programación, verificación y ejecución/ contratación de las calibraciones y mantenimientos preventivos de estos instrumentos, anualmente se encargan de generar un cronograma en cual se reflejan a nivel general las frecuencias para los equipos utilizados en el Instituto; así mismo, en cada Dirección se genera un PAME (Plan Anual de Metrología y Equipos) en el cual se encuentra escritos los equipos, identificación, frecuencias de mantenimiento, proveedor, etc. Se verificaron las calibraciones de algunos instrumentos como son manómetros, termohigrómetros, balanzas, masas de verificación, contador de partículas, material volumétrico, entre otros; durante los años 2024 y 2025, en donde se verifica el adecuado cumplimiento a su programa y calibración.
- 8.11. Disponen de los sistemas de obtención y distribución de agua para inyectables, la cual es obtenida por termocompresión, se encuentran definidos e identificados los puntos de muestreo y de uso, el sistema se encuentra conformado por una entrada de agua potable, que se realiza un pretratamiento pasando por filtros (resinas mixta, carbono y 10 micras), ablandadores, termocompresor, registros en línea de pH, conductividad, y análisis por parte del laboratorio de control de calidad donde se realizan análisis de TOC y conductividad y al loop de distribución, entre otros componentes.
- 8.12. Se indaga por el control de cambios presentados en los sistemas de obtención de agua WFI, al cual manifiestan que desde la última certificación no se ha realizado ningún cambio y solo se cuenta con la calificación del desempeño realizada en el año 2018, sin realizar el estado validado. **Sin embargo, al revisar el sistema de agua WFI; se evidencia que en el procedimiento de muestreo y cronograma es realizado cada dos meses, encontrando tendencias con seis datos, así mismo se evidencia que la última calificación fue realizada en el año 2018, así mismo, se evidencia la realización de ensayos del tipo de agua cada vez que realiza la fabricación de los productos. En cumplimiento a lo establecidos USPv Cap. 1231**
- 8.13. Para el mantenimiento preventivo y correctivo de los sistemas de obtención de agua para inyección, se tienen lineamientos escritos donde se definen las actividades, responsables, especificaciones, controles y frecuencias de mantenimiento. Se observaron registros de mantenimientos realizados.
- 8.14. En cuanto a las actividades de sanitización de los loops, esta se realiza diariamente con circulación de agua a 80°C.

9. ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCIÓN Y MANEJO DE INSUMOS

- 9.1 Se cuentan con bodegas de almacenamiento de materias primas y materiales de envase-empaque, ubicadas en el bloque C, las instalaciones cuentan con área de recepción, refrigerador, bodega de almacenamiento materias primas y excipientes, y área segregada para la recepción de materiales de envase, empaque y material impreso bajo llave, cuentan con área de almacenamiento de rechazos.
- 9.2 Se cuenta con un área para el almacenamiento de producto terminado contigua al área de acondicionamiento (codificado), se revisan los registros con monitoreo de condiciones ambientales, los cuales se solicitó los registros de condiciones de temperatura y humedad del área.
- 9.3 Los contenedores de las materias primas son identificados (nombre, fecha de recepción, vencimiento, muestreo) y estados de calidad (cuarentena, aprobado, rechazados) son controlados por un Kardex y el base en Excel con su respectiva cantidad física con respecto a virtual.
- 9.4 Se cuenta con bodegas dedicadas con los estados de calidad (aprobado, cuarentena)
- 9.5 Las áreas de almacenamiento se encuentran identificadas y en buenas condiciones de conservación, limpieza, orden, iluminación y mantenimiento; estas poseen la capacidad suficiente para la recepción y despacho como para el almacenamiento ordenado de materiales de diversas categorías, tales como: materias primas, material envase-empaque. **Así mismo, cuentan con un cuarto dentro de la planta para el almacenamiento del plasma. Sin embargo, Durante el recorrido en la zona donde realizan la recepción del plasma, se evidenció los registros de temperatura por fuera del rango de refrigeración, ante lo cual, el personal explica el proceso del envío de la materia prima desde la "Hacienda" al Instituto, en donde se encontró: Datos de temperatura por debajo de 2°C (1.4, 1.1°C, entre otros); siendo lo recomendado para el plasma de 2-8°C; y al preguntar por el manejo de la desviación, manifiestan que no cuentan con ningún tratamiento o investigación de la misma. Así**




	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES		
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA			
	Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 19 de 29

mismo, dentro del registro no hay trazabilidad del termohigrómetro con el cual registran la temperatura y humedad. Lo anterior, incumpliendo el numeral 6.9 del Decreto 821-de-2017.

- 9.6 Se cuentan con la cadena de transporte para el plasma; donde se tiene evaluado por 6 horas; así mismo, se encontraron desviaciones de excursiones de temperatura en la recepción no obstante todas las veces se realiza el análisis del plasma y siempre se realizan análisis de materias primas usadas en cada producto, confirmando que estos desvíos de datos por debajo de 0°C.
 - 9.7 Se encuentran identificación los termohigrómetros calibrados en las bodega y registros de cumplimiento de las condiciones del área.
 - 9.8 Se revisaron datalogger para monitorear las condiciones de la bodega, los cuales estaban identificados con fecha de calibración y vigencia de la misma.
 - 9.9 Se cuenta con cuarto de refrigeración para el almacenamiento de los productos que requieren cadena de frío dotado de racks de almacenamiento, este se encontró en buenas condiciones de mantenimiento, orden y limpieza.
 - 9.10 Se cuenta con la cadena de transporte donde se tiene por máximos de seis horas.
 - 9.11 Se cuenta con registros en línea con registros de verificación de las condiciones del cuarto frío, refrigerador.
 - 9.12 Se cuenta con registro para la recepción y almacenamiento de materias primas, material de envase y empaque, en el que se contempla la revisión de integridad y estado de conformidad de los materiales recibidos, su identificación, condiciones de almacenamiento, así mismo se revisa la comprobación de estado de calidad.
 - 9.13 El establecimiento restringe la entrada a personal ajeno a los almacenes, así como para el almacenamiento de rechazados, los cuales son almacenados en espacios segregados e identificados, con medidas restrictivas y de seguridad para su uso o disposición no intencionada, hasta tanto se define su destino final.
 - 9.14 Se realiza monitoreo de condiciones de temperatura y humedad en los puntos que fueron definidos como críticos en el mapeo ambiental realizado a las áreas de almacenamiento, puntos críticos que están acorde a lo definido en el mapeo térmico.
 - 9.15 Diariamente se controlan y registran las condiciones de T y %HR, monitoreadas por medio de termohigrómetros.
 - 9.16 Las materias primas se encuentran almacenadas en estanterías separadas de las paredes con espacios suficientes para revisión y aseo.
 - 9.17 Todos los materiales que ingresan son sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución
 - 9.18 Todos los materiales y productos se almacenan en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y entregas que son registradas en el KARDEX y las hojas de Excel
 - 9.19 El tipo de almacenamiento es direccionado y segregado por estado de calidad, para materias primas y materiales de envase-empaque, su rotación se realiza bajo el criterio FEFO para todo tipo de materia prima y material envase-empaque.
- 10. DOCUMENTACIÓN**
- 10.1 El responsable de la administración del sistema documental es el área de calidad del Instituto, y dentro del área de aseguramiento de calidad de fabricación tienen una persona encargada de centralizar dicha información.
 - 10.2 El procedimiento norma fundamental se describe la gestión y control de documentos menciona todas las actividades relacionadas con el control documental, incluyendo el tiempo de vigencia que es de cinco años.
 - 10.3 Cuentan con un procedimiento para el diligenciamiento de la información en los registros, en el que se describen temas como: registros de firmas, formato de fechas, hora, color de tinta autorizada. También tienen descrita la forma de corrección de errores acogida a buenas prácticas documentales, manejo de espacios en blanco, integridad de datos, entre otros.
 - 10.4 El procedimiento Control documental, describe el sistema del flujo de aprobación del documento desde la elaboración, revisión y aprobación de toda la documentación, roles aprobadores, definen sellos de copias en caso de requerirlo se entrega a las áreas y su respectivo control manual.




- 10.5 El flujo para la creación o modificación de un documento inicia con la solicitud de creación, modificación o anulación de documentos al área de calidad, desde donde se entrega el documento para modificación y se genera la codificación de documentos nuevos, luego de la realización del cambio se firma elaboración, revisión y aprobación; la divulgación se realiza mediante un formato dispuesto para ello, finalmente se actualiza el listado maestro de documentos.
- 10.6 Tienen definida la codificación de los documentos alfanuméricamente (ejemplo: INT-R04.6020-010).
- 10.7 Cuentan con el procedimiento para la elaboración del paquete técnico donde el cual inicia desde la orden de producción, dispensación, producción, envase y empaque junto con todos los testigos y controles en proceso, también cuenta con el certificado de análisis del producto terminado.
- 10.8 Durante la evaluación del paquete técnico con Lote 25SAP01 y No. orden SH-FE-01-25 con fecha de fabricado del mes de abril del 2025, en la conciliación de producto se evidenció un rechazo de 45 viales, se solicitó el soporte de disposición de los mismo, y se tuvo a la vista los soportes de disposición final generados por el área ambiental, ante lo cual no se evidenció trazabilidad de dichos rechazos desde el área de inspección visual, artículo 23.28 del decreto 821 de 2017 (revisión de los documentos de la historia del lote).
- 10.9 Así mismo, se encontró que en el formato denominado “protocolo de operación – formulación de un lote de suero antiofídico polivalente”, tachones dentro de la información con la que cuenta el formato (ejemplos: garrafa1 ya que la garrafa era el N. 26, la persona de producción manifiesta que hay un paso anterior que no estaba descrito. Así mismo el dato del agitado hay tachón con el numero ya que tienen diferentes equipos, lo anterior deja ver que el protocolo no estaba ajustado de acuerdo con la realidad del proceso y los campos los están modificando con buenas prácticas de diligenciamiento, lo cual no es aplicable. Incumpliendo los numerales 20.1 y 20.2 del decreto 821 de 2017.
- 10.10 Se revisaron algunos contratos: con proveedor de servicios, encontrándose las responsabilidades ente las partes, la liberación del producto, entre otros aspectos.

11. ASUNTOS REGULATORIOS

- 11.1 Se tuvo a la vista los batch records de fabricación del medicamento para el producto Suero Antiofídico Polivalente (SAP), registro sanitario Invima INVIMA 20190013350-R1, forma farmacéutica Solución Inyectable, lote 25SAP01 con fecha de vencimiento 2029, con temperatura de almacenamiento 2-8°C., como titular y fabricante Instituto Nacional de Salud.
- 11.2 Cuentan con el Programa de Farmacovigilancia en donde según sea el caso de eventos adversos, fallo terapéutico, problema relacionado con medicamentos realizan la investigación, así mismo realizan vigilancia a medicamentos de alto riesgo, el reporte lo realizan bimensualmente, por medio de la plataforma Vigiflow.

12. MATERIAS PRIMAS Y FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- 12.1. Quienes atienden la visita informan que no realizan actividad productiva de medicamentos destinados para estudios de investigación clínica.

13. NO CONFORMIDADES

NO CONFORMIDADES	CLASIFICACIÓN POR CRITICIDAD	VERIFICACIÓN
1. Se evidencia que el área de acondicionamiento secundario e inspección visual, en general todas las areas no cuentan con una identificación adecuada que permita determinar de manera clara: <ul style="list-style-type: none"> • La etapa del proceso en la que se encuentra. • El estado del área (limpio o sucio). • Si el área está en uso o en mantenimiento. Actualmente, la única información disponible corresponde al lote y al producto, lo cual resulta insuficiente para establecer con precisión el inicio del proceso en dicha área y su condición operativa. Esta falta de	Mayor	CUMPLIDA




<p>identificación genera riesgos de confusión y dificulta la trazabilidad y el control del estado del área en relación con las actividades realizadas. Lo anterior incumpliendo los numerales 9.7, 12.18 de la decreto 821 de 2017.</p>		
<p>2. Se evidencia que en el área de almacenamiento de producto envasado, específicamente en las bandejas utilizadas para el resguardo de viales, no existe ningún tipo de identificación que permita conocer el estado de limpieza de dichos elementos. La ausencia de esta información impide asegurar la trazabilidad y el control adecuado de las condiciones higiénicas del área y de los materiales almacenados, generando un riesgo potencial para la integridad del producto y el cumplimiento de los requisitos de calidad establecidos, incumpliendo así con los numerales 19.3, 7.8 de la decreto 821 de 2017.</p>	Mayor	CUMPLIDA
<p>3. Se evidencia que el equipo codificador, autoclave, horno de despirogenado entre otros, no cuentan con una bitácora formal de uso, disponiendo únicamente de una hoja suelta como registro. Esta situación impide garantizar la trazabilidad, el control adecuado de las operaciones realizadas y el seguimiento del estado del equipo. La ausencia de una bitácora estructurada limita la confiabilidad de la información y representa un incumplimiento de las prácticas requeridas para asegurar la integridad y continuidad del proceso, incumpliendo así con el numeral 20.4 de la decreto 821 de 2017.</p>	Mayor	CUMPLIDA
<p>4. Se evidencia que los implementos de aseo utilizados en el área de acondicionamiento de inspección visual no son exclusivos, ya que también se emplean en el área de bodega, lo cual representa un riesgo de contaminación cruzada y afecta el cumplimiento de las prácticas de higiene establecidas. Asimismo, se observa la presencia de implementos de aseo en el área de fraccionamiento y purificación, los cuales se encuentran colgados en un muro y expuestos directamente al ambiente de producción. Esta situación compromete las condiciones de limpieza y control ambiental requeridas para la integridad del proceso y la calidad del producto, incumpliendo así con el numeral 2.7 de la decreto 821 de 2017.</p>	Mayor	CUMPLIDA
<p>5. Se evidencia que en los módulos de flujo laminar no se encuentran claramente identificados los límites de alerta y de acción que permitan detectar oportunamente la ruptura o saturación de los filtros. La ausencia de esta información compromete la capacidad de monitoreo y control del sistema, dificultando la prevención de desviaciones en las condiciones críticas de operación y afectando la confiabilidad del proceso productivo, incumpliendo así con el numeral 7.31 de la decreto 821 de 2017.</p>	Mayor	CUMPLIDA
<p>6. Se evidencia que las mangueras utilizadas en los procesos productivos no cuentan con una identificación adecuada y perdurable, ya que la información se borra durante los procedimientos de lavado. Esta situación dificulta la trazabilidad y el control sobre el uso de dichos implementos. Asimismo, se constató la ausencia de una bitácora formal de uso que permita registrar de manera sistemática la frecuencia, condiciones y responsables de la utilización de las mangueras. La falta de este control documental compromete la confiabilidad de la información y limita la capacidad de asegurar el cumplimiento de los estándares de calidad y buenas prácticas de manufactura, incumpliendo así con los numerales 19.6, 20.4 de la decreto 821 de 2017.</p>	Mayor	CUMPLIDA




<p>7. Se evidenció que en el área de fraccionamiento y purificación la exclusiva de desechos, que a su vez funciona como salida de emergencia, no cuenta con un diferencial de presión que permita verificar el mantenimiento constante de un flujo positivo desde el área más limpia hacia la menos limpia. La ausencia de este control compromete la adecuada segregación de áreas, incrementa el riesgo de contaminación cruzada y afecta el cumplimiento de las condiciones críticas de operación requeridas para garantizar la calidad y seguridad del proceso, incumpliendo así con el numeral 4.2 de la decreto 821 de 2017.</p>	<p>Mayor</p>	<p>CUMPLIDA</p>
<p>8. Durante el recorrido en la zona donde realizan la recepción del plasma, se evidenció los registros de temperatura por fuera del rango de refrigeración, ante lo cual, el personal explica el proceso del envío de la materia prima desde la "Hacienda" al Instituto, en donde se encontró:</p> <p>a. Datos de temperatura por debajo de 2°C (1.4, 1.1°C, entre otros); siendo lo recomendado para el plasma de 2-8°C; y al preguntar por el manejo de la desviación, manifiestan que no cuentan con ningún tratamiento o investigación de la misma.</p> <p>b. Así mismo, dentro del registro no hay trazabilidad del termohigrómetro con el cual registran la temperatura y humedad. Lo anterior, incumpliendo el numeral 6.9 del Decreto 821-de-2017.</p>	<p>Mayor</p>	<p>CUMPLIDA</p>
<p>9. Durante la revisión del Manual de Garantía de la calidad en cumplimiento de las BPM donde incluyen el organigrama para la fabricación de Medicamentos y se evidencio que Control de calidad y producción le reportan a dirección de producción en lo cual no se evidencio la independencia entre control de calidad y producción, incumpliendo lo establecido en el artículo 1.1. Decreto 821 del 2017.</p>	<p>Mayor</p>	<p>CUMPLIDA</p>
<p>10. Durante la verificación de las calificaciones del sistema de ventilación en las áreas de producción, se evidenció en el informe correspondiente al año 2025 que la calificación del sistema no fue realizada bajo condiciones de operación, lo cual representa un incumplimiento frente a los requisitos establecidos para garantizar la validez y confiabilidad del proceso de calificación. Así mismo, durante la revisión de la calificación de desempeño del sistema de ventilación, se evidenció que las ventanas de paso no fueron incluidas dentro del alcance de la evaluación. Adicionalmente, dichas ventanas no cuentan con el soporte documental correspondiente a la medición de partículas viables y no viables, lo cual limita la verificación integral de las condiciones ambientales requeridas para garantizar la confiabilidad del proceso, además, durante la revisión de las calificaciones del sistema de ventilación en las áreas de producción, se evidenció que no se garantiza ni se presentan las tirillas emitidas por los contadores de partículas como parte del soporte documental requerido. Esta omisión afecta la trazabilidad y la verificación objetiva de los resultados obtenidos en el proceso de calificación del sistema de ventilación, incumpliendo así con lo descrito en el numeral 7.30 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.</p>	<p>Mayor</p>	<p>NO CUMPLIDA</p>
<p>11. Durante la verificación de la calificación de la lavadora de viales se evidenció que no se establecen ni se determinan los parámetros correspondientes a la presión de lavado con agua y la presión de soplado de aire comprimido. La ausencia de estos valores críticos limita la capacidad de validar adecuadamente el desempeño del equipo y afecta la confiabilidad del proceso de limpieza y secado de</p>	<p>Mayor</p>	<p>CUMPLIDA</p>




los viales, incumpliendo así con lo descrito en el numeral 19.10 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.		
12. Durante la revisión del programa de aseguramiento de calidad, se evidenció el informe e indicadores generados por la coordinación Grupo aseguramiento de calidad y control de la calidad, dentro del mismo sólo reportan los controles microbiológicos de áreas, equipos, personal, entre otros y no se evidenció el seguimiento a otras áreas como son las áreas de producción y procesos transversales del Instituto, lo cual no deja ver el seguimiento al programa de garantía de calidad a todas las áreas o grupos incluidos dentro de la certificación de BPM en la fabricación de sueros hiperinmunes, lo anterior incumple lo establecido en los artículos 28.1 al 28.5 del decreto 821 de 2017.	Mayor	CUMPLIDA
13. Durante la evaluación del paquete técnico con Lote 25SAP01 y No. orden SH-FE-01-25 con fecha de fabricado del mes de abril del 2025, el cual es registrado en el formato "Protocolo De Operación – Envasado Y Grafado De Un Lote En La Planta De Sueros Hiperinmunes", registraron que la actividad de lavado y despirogenización de los viales fue realizada por un tercer (Pharmayect), ante lo cual se preguntó por la desviación y si se verificó antes de la liberación del producto al mercado, quienes atienden la visita manifestaron que no la tenían, lo anterior incumple lo establecido en el ítem de definiciones ("Paquete Técnico o Batch Records: Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto acabado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final"), del decreto 821 de 2017.	Mayor	CUMPLIDA
14. Durante la evaluación del paquete técnico con Lote 25SAP01 y No. orden SH-FE-01-25 con fecha de fabricado del mes de abril del 2025, en la conciliación de producto se evidenció un rechazo de 45 viales, se solicitó el soporte de disposición de los mismo, y se tuvo a la vista los soportes de disposición final generados por el área ambiental, ante lo cual no se evidenció trazabilidad de dichos rechazos desde el área de inspección visual, artículo 23.28 del decreto 821 de 2017 (revisión de los documentos de la historia del lote).	Menor	CUMPLIDA
15. Durante la revisión del paquete técnico y del documento "protocolo de operación – formulación de un lote de suero antiofidico polivalente", se evidenció tachones dentro de la información con la que cuenta el formato (ejemplos: garrafa1 ya que la garrafa era el N. 26, la persona de producción manifiesta que hay un paso anterior que no esta descrito. Así mismo el dato del agitado hay tachón con el numero ya que tienen diferentes equipos, lo anterior deja ver que el protocolo no esta ajustado de acuerdo con la realidad del proceso y los campos los están modificando con buenas practicas de diligenciamiento, lo cual no es aplicable. Incumpliendo los numerales 20.1 y 20.2 del decreto 821 de 2017.	Menor	CUMPLIDA
16. Durante el recorrido se evidencio que se realizan esterilización de materiales en la autoclave del laboratorio de microbiología, la cual no se pudo trazar si esta se realizando de acuerdo con la carga validadas y/o calificada, dando así cumplimiento con lo descrito en la USP capitulo <1229.1>	Menor	CUMPLIDA
17. Durante el recorrido por el laboratorio de control de calidad microbiológico y fisicoquímico se encontró lo siguiente <ul style="list-style-type: none"> i. Se tienen rótulos de vigencia del agua purificada en garrafas para el almacenamiento el área de microbiología, y no se presento 	Menor	CUMPLIDA



7

<p>sustento que me garantice que no formen microfill.</p> <p>j. Al preguntar el proceso del lavado de material no manifiesta el uso de agua purificada en el enjuague final, y desconoce el documento.</p> <p>k. No se evidencia el uso de agua purificada en las pruebas fisicoquímicas, a pesar de que cuentan con cromatógrafo</p> <p>l. En el laboratorio de microbiología no se evidencia punto de uso de agua PW y no cuenta con la validación del transporte y soporte de vigencia del transporte.</p> <p>Acorde a lo descrito en el capítulo 1117 de la USPv</p>		
<p>18. Al revisar informe de verificación de la validación del llenado aséptico, el cual solo se realizó con 1 lote identificado con No.20250408-01 se encontró lo siguiente:</p> <p>a. No se presentó el racional para definir el peor caso en el llenado.</p> <p>b. No se evidencia el criterio de aceptación del punto de Burbuja.</p> <p>c. Se evidencia especificación de microbiológicos de áreas "monitoreo ambiental" sin ajustarse a la norma (1117 de USPv).</p> <p>d. El informe realizado en el año 2025.04.09, se evidencia 1UFC con una evaluación de un lote 3241 unidades, sin que se efectuó una evaluación robusta y concluyente de la desviación.</p> <p>e. Se evaluó el llenado de medio con un tiempo dos horas y media (2:30) y el producto del peor caso tiene un tiempo de envasado 3 horas y 15 minutos.</p> <p>Lo anterior, incumpliendo el numeral 24.1, 24.3 y 24.2 del Decreto 821-de-2017. (Informe 37 OMS)</p>	Mayor	NO CUMPLIDA
<p>19. Durante la verificación del Protocolo de Validación del Proceso de Suero Antiofidico Polivalente, este no garantiza de manera integral la identificación de los Parámetros Críticos del Proceso (CPP) ni de los Atributos Críticos de Calidad (CQA) en cada una de las etapas del proceso. Tampoco se hace referencia a los proveedores de materias primas, lo cual constituye un elemento esencial para la trazabilidad y la gestión de calidad en la producción del suero antiofidico polivalente. Asimismo, se evidencia que el diagrama de flujo del proceso no inicia desde la etapa de dispensación, sino únicamente a partir de la precipitación del plasma con sulfato de amonio, lo que genera una representación incompleta del proceso global y afecta la coherencia del protocolo de validación, incumpliendo así con lo descrito en los numerales 10.1, 24.5 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.</p>	Mayor	NO CUMPLIDA
<p>20. El análisis de riesgos presentado en el protocolo de validación del proceso de suero antiofidico polivalente resulta incompleto, ya que no contempla aspectos críticos de diversas etapas operativas. En particular, se identifican las siguientes omisiones:</p> <p>k. Traslado inicial: No se evalúan los riesgos asociados al traslado del precipitado obtenido con amonio al 11.97% desde el tanque de 46L hacia el tanque de 378L mediante el uso de garrafas.</p> <p>l. Uso de mangueras: Falta el análisis de riesgos relacionados con el empleo de mangueras para el llenado de garrafas durante la segunda precipitación con sulfato de amonio.</p> <p>m. Filtración: No se consideran los riesgos vinculados al uso de papel filtrante en las diferentes etapas de filtración, particularmente en lo referente a la posible contaminación del producto.</p>	Mayor	NO CUMPLIDA




<p>n. Diálisis pasiva: Se omite el análisis de riesgos en la etapa en la cual el personal retira manualmente el filtro con la crema y realiza el raspado en el tanque de 46L, así como el riesgo asociado al uso de aire comprimido para presurizar dicho tanque y recoger las membranas de diálisis.</p> <p>o. Manipulación de membranas: No se incluyen los riesgos derivados de la apertura y trasvase manual de las membranas de diálisis hacia garrafas.</p> <p>p. Trasvase post-diálisis: Falta el análisis de riesgos en el trasvase de las garrafas que contienen el producto de la diálisis hacia el tanque de 378L para iniciar el proceso de precipitación.</p> <p>q. Precipitación ácida: No se identifican riesgos asociados a esta etapa, especialmente en lo relativo a la medición y control de la cantidad de ácido acético empleado.</p> <p>r. Filtración clarificante: No se contempla el riesgo vinculado al uso del filtro de dos micras en la etapa de clarificación.</p> <p>s. Almacenamiento: Se omiten los riesgos asociados al almacenamiento del producto purificado.</p> <p>t. Etapas posteriores: No se presenta análisis de riesgos desde la etapa de formulación hasta el acondicionamiento secundario, lo que deja sin cobertura una parte esencial del proceso productivo.</p> <p>Lo anterior incumpliendo con el artículo 8, y numerales 9.11, 8.3 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.</p>		
<p>21. En el informe de validación del proceso de suero antiofidico polivalente se evidenció que la documentación correspondiente a las etapas hasta la purificación se encuentra actualizada en un informe elaborado en 2022. Sin embargo, el resto de las etapas del proceso se sustentan en un informe de 2015, el cual presenta limitaciones relevantes. En particular, se constató que dicho informe no incluye ningún estudio ni análisis de las etapas de envasado, lo que genera una brecha en la cobertura integral del proceso y afecta la solidez del soporte documental de la validación, incumpliendo así con lo descrito en el artículos 8.5 y 8.7, y los numerales 24.4, 24.5 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.</p>	Mayor	NO CUMPLIDA
<p>22. En el informe de validación del proceso de antiveneno anticoral polivalente se evidenció que, en la etapa de llenado, no se calculó el índice de capacidad del proceso (CP), limitándose únicamente al cálculo del CPK. Al realizar el ejercicio manual con el segundo lote, se obtuvo un valor de CP = 0.33, lo que refleja una capacidad insuficiente del proceso en dicha etapa.</p> <p>Adicionalmente, el informe presentado solo abarca hasta la etapa de envasado, sin incluir el análisis correspondiente a las etapas de grafado, acondicionamiento secundario y la determinación de hermeticidad, lo que genera una cobertura incompleta del proceso y limita la validez integral de la validación, incumpliendo así con lo descrito en el artículos 8.5 y 8.7, y los numerales 10.1 y 24.4 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.</p>	Mayor	NO CUMPLIDA
<p>23. En el informe de validación del proceso de antiveneno lonómico polivalente se evidenció que la documentación presentada únicamente abarca hasta la etapa de envasado. No se incluyeron dentro de esta validación las etapas posteriores, correspondientes al acondicionamiento secundario, lo que genera una cobertura incompleta del proceso y limita la solidez del soporte técnico requerido para garantizar la validación integral, incumpliendo así con lo descrito</p>	Mayor	NO CUMPLIDA




en el artículos 8.5 y 8.7, y los numerales 10.1 y 24.4 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.		
24. En la validación del holding time del producto purificado de MICRÚRICO se evidenció que no se cuenta con soportes de esterilidad adecuados para respaldar esta etapa. El informe únicamente presenta resultados correspondientes al día cero, sin incluir evaluaciones posteriores que permitan demostrar la estabilidad microbiológica (esterilidad) del producto durante todo el período de retención definido. Esta limitación afecta la solidez del análisis y compromete la confiabilidad del soporte técnico requerido para garantizar la validez del proceso, incumpliendo así con lo descrito en los numerales 26.4 y 9.18 del Anexo técnico del decreto 821 del 2017.	Mayor	NO CUMPLIDA
25. Durante la revisión anual de producto se evidenció el informe donde describe todos los productos fabricados en las áreas de fabricación (SAP (suero antiofídico polivalente), AAP (antiveneno anticoral polivalente) y ALP (antiveneno ionómico polivalente), y al momento de las conclusiones no utilizaron una herramienta estadística para dar conclusiones para el Cpk del proceso, como relación los 3 productos no es claro los datos de cada uno de ellos, Por lo anterior, se debe incluir una metodología estadística para generar conclusiones de los datos. Incumpliendo lo establecido en el Artículo 28.8 del decreto 821 de 2017.	Menor	NO CUMPLIDA
26. Para la calificación del personal de producción y control de calidad cuentan con un procedimiento y un formato de reinducción FOR-R04.0000-57, donde detallan aspectos a tener en cuenta de forma anual, sin embargo, no es trazable la capacitación específica de acuerdo con el cargo y funciones del personal, el flujo del registro en el formato en cuanto al conocimiento de los procedimientos, el desempeño, verificación de otros aspectos y el concepto. Incumpliendo el numeral 1.12 del decreto 821 de 2017 y el procedimiento del procedimiento.	Menor	NO CUMPLIDA
27. Durante la revisión de los registros de evaluación de recalificación de inspección visual, se encontró que retan al personal sólo con 30 unidades de viales e igualmente el instructivo de inspección visual cita lo mismo y que el AQL del proceso es el 2.5% (aproximadamente es 240 viales) de acuerdo con la farmacopea oficial vigente, por lo anterior incumple el numeral 1.15 del decreto 821 de 2017 y el procedimiento de inspección visual.	Mayor	CUMPLIDA
28. Al revisar la validación de limpieza se encontró que se realizan trazas de los agentes de limpieza Dextrano, hidróxido de sodio y microbiológicos (RTC, endotoxinas) antes de cada fabricación a los equipos, así mismo se revisó el protocolo de validación de limpieza que se encuentra en proceso para implementar del cual se evidencia que no incluye la toxicidad del "activo", cálculo de los límites máximos permitidos por los tres métodos, y la técnica de análisis no presentaron la validación de la técnica, Incumpliendo el numeral 24.1 de la resolución 821 de 2017.	Menor	NO CUMPLIDA
29. Al revisar el sistema de agua WFI; se evidencia que en el procedimiento de muestreo y cronograma es realizado cada dos meses, encontrando tendencias con seis datos, así mismo se evidencia que la última calificación fue realizado en el año 2018, así mismo, se evidencia la realización de ensayos del tipo de agua cada vez que realiza la fabricación de los productos. En cumplimiento a lo establecidos USPv cap 1231	Menor	NO CUMPLIDA




30. No se presentaron cronogramas ni reportes del monitoreo microbiológico al aire comprimido que es utilizado en tanque de diálisis, integridad del filtro y lavado de viales. Incumpliendo el numeral 4.28 del decreto 821 de 2017.	Mayor	CUMPLIDA
31. En la calificación de la autoclave del laboratorio de microbiología realizado en mayo 2025, no está especificada la composición de la carga de sólidos con la que se evaluó la autoclave, y se evidencia que tiempo a esterilización es 5 minutos., así mismo, se evidencia en la calificación de contador de partículas, no se cuenta con datos primarios que respalden los resultados. Incumpliendo cumplimiento de lo establecido en la USP <1229.2> y el numeral 7.20 del decreto 821 de 2017.	Menor	CUMPLIDA
32. Se evidencio que el método de ensayo utilizado para la determinación de la dosis efectiva 50 de MICRURICO, (cód. MEN-R04.6022-1) que es usado en el ensayo de neutralización; este es diferente a lo establecido de la validación del método cód. IV05-2018-006 que además tiene nombre de determinación de dosis efectiva de productos fabricados a partir de sueros hiperinmunes siendo los datos de esta validación del método de ensayo de MICRURICO, Incumpliendo lo establecido en el numeral 24.1 de la resolución 821 de 2017 y lo establecido en la misma validación.	Mayor	CUMPLIDA

RESUMEN DE NO CONFORMIDADES

NO CONFORMIDADES	CRITICO	MAYOR	MEJOR
TOTAL: 32	0	23	9
CUMPLIDO	0	15	5
PORCENTAJE DE CIERRE	0%	65%	56%

Teniendo en cuenta que cumplieron con no hubo no conformidades críticas y que cumplieron un porcentaje igual al 56% de las no conformidades mayores, se procede a emitir el siguiente concepto técnico:

CONCEPTO TÉCNICO

Una vez evaluado el cumplimiento de los requerimientos previstos en la Resolución 5402 de 2015, Resolución 3028 de agosto de 2008, Decreto 821 del 2017, Decreto 386 de 2018 Resolución 1160 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social con sus respectivos anexos vigentes y Decreto 335 de 2022 del Ministerio de Salud y 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 **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS.**, ubicado en la Avenida calle 26 No. 51-20, de Bogotá D.C., **CUMPLE CONDICIONADO** con las **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA, PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS**, en las formas farmacéuticas que se relacionan a continuación:

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




	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA		
Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01	Página 28 de 29

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 antifídico polivalente contiene inmunoglobulinas neutralizantes contra el veneno de serpientes del género *Crotalus* e inmunoglobulinas neutralizantes contra el veneno de serpientes del género *Bothrops*. Así 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. El Antiveneno Lonómico polivalente contiene inmunoglobulinas neutralizantes contra el veneno de orugas de las especies *Lonomia casanarensis* y *Lonomia orientoandensis*.
6. Los sueros hiperinmunes anteriormente mencionados requieren cadena de frío (2°C - 8°C).
7. El anterior concepto técnico, autoriza únicamente la fabricación de los productos con los principios activos y las formas farmacéuticas antes descritas.
8. Todo cambio crítico que se haga y afecte las condiciones evaluadas y certificadas durante la presente auditoria, respecto a equipos, áreas, procesos productivos, personal técnico principal (Director Técnico y/o Responsable Sanitario) o de las empresas con las que se contrató la realización de actividades de producción y control de calidad, deberán ser notificados 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.

Se informa al personal de **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS.**, que en cumplimiento de lo establecido en el Numeral 6.2.1 del Artículo 6° del Decreto 335 de 2022, el interesado tendrá un plazo máximo de tres (3) meses a partir de la fecha de firma del acta de visita (antes del 27 de febrero del 2026) para solicitar ante el Invima, a través de los canales dispuestos para tal fin, la verificación de las no conformidades pendientes consignadas en la presente acta de visita. El Invima podrá realizar la verificación de dichos requerimientos mediante revisión documental o en visita y procederá a emitir concepto definitivo de "CUMPLE" o "NO CUMPLE". En el caso en que el interesado no solicite la verificación de las no conformidades en el plazo aquí señalado, el Invima procederá de oficio a emitir concepto de "NO CUMPLE". Los productos fabricados durante el término en el que el SEDE e institución cuente con concepto de "CUMPLE CONDICIONADO", pueden ser comercializados o utilizados hasta agotar dichas existencias.

De igual manera se le informa a de la **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS.**, ubicado en la Avenida calle 26 No. 51-20 de Bogotá D.C, con NIT. 899.999.403-4, que de acuerdo con el numeral 6.2.1 del Decreto 335 de 2022, las no conformidades serán verificadas mediante inspección **PRESENCIAL** debido a la criticidad de las no conformidades no cumplidas, para lo cual, debe allegar además de la respectiva solicitud, el soporte del pago por los derechos de la visita según corresponde para la visita **PRESENCIAL** conforme a lo descrito en el código de la tarifa base No. 4400 del Manual Tarifario del Invima, el cual puede ser consultado en la página web www.invima.gov.co en la siguiente ruta: www.invima.gov.co/Trámites y Servicios / Tarifas / Manual Tarifario/ Vigencia 2025 o 2026 según aplique.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES	
	ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA		
	Código: ASS-AYC-FM005	Versión: 03	Fecha de Emisión: 2022-07-01
			Página 29 de 29

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 se hace intercambio de firmas el día 27 de noviembre del 2025 y cada una de las partes que suscriben esta acta conserva una copia.

Se notifica por el Invima:



PEDRO ALEXANDER DUEÑAS MONTOYA
Profesional Universitario



SANDRA EYICED OYUELA MORENO
Profesional Universitario



MARIA DE LA CRUZ RODRIGUEZ TOCORA
Profesional Universitario

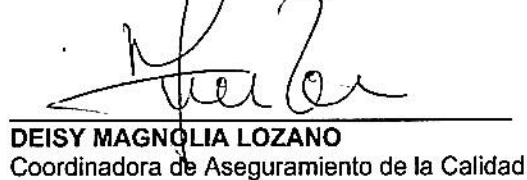
Se notifica por INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS.:



JUAN FELIPE BEDOYA MENESES
Director Técnico Producción



ANA MARIA MALDONADO VACCA
Director Técnico ante el INVIMA



DEISY MAGNOLIA LOZANO
Coordinadora de Aseguramiento de la Calidad



GINA CABALLERO ROMERO
Coordinadora Grupo Producción y Desarrollo Tecnológico

