ACTA DE INSPECCIÓN AL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA A GLAXOSMITHKLINE MEXICO S.A. DE C.V. - PLANTA XOCHIMILCO

En México D.F., México durante los días 29, 30, 31 de agosto y 03 de septiembre de 2012, las suscritas profesionales del INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS – INVIMA, se hicieron presentes en las instalaciones de **GLAXOSMITHKLINE MEXICO S.A. DE C.V. PLANTA XOCHIMILCO**, ubicadas en la Calzada México Xochimilco, Nro. 4900, Colonia San Lorenzo Huipulco, Delegación Tlalpan C.P. 14370, México D.F., con Licencia Sanitaria número 09014020005 otorgada por la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios y Registro Federal de Contribuyentes BIF GME970702SP5; teléfono: 5483 8328/ celular (04455) – 23004661 y fax 54835203 con el propósito de evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica tendiente a la renovación y a la ampliación de la certificación respectiva y en respuesta a la solicitud radicada ante el INVIMA con los radicados Nos. 2012032601 del 22/03/2012 y 12046644 del 08/06/2012.

Teniendo en cuenta el concepto emitido por la Oficina Asesora Jurídica del INVIMA con consecutivo INVIMA 800-7498-11 y radicado No. 12003581 del 20/01/2012, relacionado con la aplicación de tarifas de Buenas Prácticas de Manufactura y que cita lo siguiente: "*Si el trámite solicitado por el usuario corresponde a la renovación, solo debe pagar la tarifa correspondiente al trámite asociado con ese servicio, sin importar si se incluyen nuevas áreas o procesos, ya que el hecho generador del cobro de la tarifa es la visita de certificación, tal como se lee en el artículo 1° de la Ley 399 de 1997*", por lo anterior, no se solicita recibo de pago correspondiente a la ampliación solicitada.

La visita fue atendida por los siguientes profesionales: **HUGO EMILIANO BELTRÁN BECERRIL** Director de Operaciones, **GLORIA E. SÁNCHEZ GARCÍA** Gerente de Aseguramiento de Calidad y Responsable Sanitario, **YANIZA SANDOVAL PÉREZ** Jefe de Sistemas de Calidad, **JAIME ZUÑIGA BRAVO** Gerente de Producción, **SONIA OBANDO VAZQUEZ** Gerente de Compras, **ALMA VERÓNICA VENEGAS GARCÍA** Recursos Humanos, **EDUARDO ROMERO HERNÁNDEZ** Gerente Finanzas y Logística; **LUIS MAURICIO NIETO VELOZA** Gerente de Servicios Técnicos, entre otros.

La Representación Legal está a cargo del Ingeniero Bioquímico **HUGO EMILIANO BELTRÁN BECERRIL** con teléfono y dirección comercial igual al del establecimiento.

La Química Farmacéutica Bióloga **GLORIA ESTHER SANCHEZ GARCÍA** es la Responsable Sanitaria con Cédula Profesional Nro. 1484685 de la Secretaría de Educación Pública. Correo electrónico gloria.e.sanchez@stiefel.com.

Las actividades a realizar, durante la visita de inspección, fueron programadas de acuerdo al Plan Marco, el cual fue elaborado con base en el Anexo Técnico de la Resolución No. 03183 del 23 de Agosto de 1995, Serie de Informes Técnicos 823 de la OMS, Informe Técnico No. 32, Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura para establecimientos de Producción Farmacéutica adoptada por Resolución 01087 de Julio de 2001, Resolución 3028 de Agosto de 2008, Decreto 2086 de 2010 y Decreto 549 de Marzo de 2001 del Ministerio de Salud.

METODOLOGÍA

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

Con fundamento en los indicadores básicos de inspección y conforme con los criterios de evaluación y calificación de los documentos de apoyo descritos, los cuales fueron presentados en forma detallada en la reunión introductoria, se inició la inspección de las instalaciones y áreas de: Producción, Almacenamiento, Control de Calidad y Piso Técnico.

Posteriormente se procedió a evaluar en conjunto de forma ALEATORIA, por parte del equipo de inspección, los indicadores del "Plan Marco de Inspección BPM de Productos Farmacéuticos", referentes a:

- 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.

INFORMACION GENERAL DE LA EMPRESA

Establecimiento que posee la licencia Sanitaria Nro. 09014020005 otorgada por la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios para la fabricación de preparaciones farmacéuticas de medicamentos o productos biológicos para uso humano **Sólidos orales:** tabletas, tabletas masticables, tabletas recubiertas, polvo para reconstituir; **sólidos orales cefalosporinicos:** tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina dura, polvo para reconstituir y **líquidos orales:** Solución, suspensión, elixir, jarabe.

Así mismo posee el certificado de BPM SLS/04/0137/2011 expedido por la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios del 26 de enero de 2011 el cual se encuentra vigente hasta el 26 de julio de 2013.

Mediante Resolución Nro. 2007017679 del 16 de Agosto de 2007, la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos **INVIMA**, concedió la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica por el término de cinco (5) años, contados a partir de la ejecutoría de dicha Resolución, a **GLAXOSMITHKLINE MEXICO S.A. DE C.V. PLANTA XOCHIMILCO,** ubicada en la Calzada México Xochimilco 4900 Colonia San Lorenzo Huipulco Delegación Tlalpan de México D.F., PARA LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS CON LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y LAS FORMAS FARMACÉUTICAS QUE SE RELACIONAN A CONTINUACIÓN:

NO ESTERILES		
PRINCIPIO ACTIVO	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS	Líquidos	Suspensiones.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta.
COMUNES	Líquidos	Soluciones y Suspensiones.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta.

Y para el ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO (CODIFICADO, ETIQUETADO, EMPAQUE) DE MEDICAMENTOS con los principios activos y las formas farmacéuticas que se relacionan a continuación:

NO ESTERILES		
PRINCIPIO ACTIVO	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
COMUNES	Líquidos	Suspensiones en aerosol.

ESTERILES		
PRINCIPIO ACTIVO	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
BIOLÓGICOS (VACUNAS VIVAS ATENUADAS Y VACUNAS INACTIVADAS)	Líquidos	Suspensiones de Pequeño Volumen.
	Sólidos.	Polvos para Reconstituir en Viales.

NOTAS ACLARATORIAS:

a) COMUNES: son principios activos no antibióticos betalactámicos y no betalactámicos, no hormonales (de tipo sexual y no sexual), no citostáticos, no inmunosupresores y no biológicos.
b) El anterior concepto técnico, autoriza únicamente la fabricación de los productos con los principios activos y las formas farmacéuticas descritas.
c) La fabricación de medicamentos con base en principios activos antibióticos no betalactámicos, se realiza por campañas y determinación de trazas de antibióticos no betalactámicos, antes de comenzar una nueva fabricación.
d) El anterior concepto técnico autoriza el acondicionamiento secundario de los productos con base en principios activos de origen biológico (vacunas vivas atenuadas y vacunas inactivadas), en las formas farmacéuticas antes descritas, INCLUYENDO aquellos que requieren cadena de frío.
e) Las modificaciones que se efectúen a aquellas áreas que fueron evaluadas en la presente auditoria deberán ser informadas al INVIMA con el fin de determinar si procede una visita de ampliación para autorizar las modificaciones efectuadas".

Mediante radicado número 12046644 del 08/06/2012 el Representante Legal de Glaxosmithkline Colombia S.A. da alcance a la solicitud de renovación de certificación de BPM Nro. 2012032601 del 22/03/2012 de la planta Glaxosmithkline México S.A. de C.V. donde solicita adicionar a la visita de inspección de BPM las siguientes áreas y formas farmacéuticas; para el acondicionamiento secundario de medicamentos no estériles comunes para la forma farmacéutica cápsulas.

Mediante carta de fecha del 29 de agosto de 2012 suscrita por la Gerente de Aseguramiento de Calidad y Responsable Sanitario dirigida al grupo auditor durante la realización de visita de renovación se comunicó y confirma que el alcance de la auditoría corresponde a la renovación de la certificación de las áreas de manufactura para fabricar:

NO ESTERILES		
PRINCIPIO ACTIVO	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS	Líquidos	Suspensiones.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta.
COMUNES	Líquidos	Soluciones y Suspensiones.
	Sólidos*	Tabletas con y sin cubierta.

**incluye tabletas dispersables*

Y para el acondicionamiento secundario (codificado, etiquetado y empaque) de medicamentos:

NO ESTÉRILES		
PRINCIPIO ACTIVO	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
COMUNES	Líquidos	Suspensiones en aerosol.

ESTERILES		
PRINCIPIO ACTIVO	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
BIOLÓGICOS (VACUNAS VIVAS ATENUADAS Y VACUNAS INACTIVADAS)	Líquidos	Suspensiones de Pequeño Volumen.
	Sólidos	Polvos para Reconstituir en Viales.

Y la **ampliación** del concepto técnico para el **acondicionamiento secundario** (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, termoencogido, colocación de insertos y/o stickers) de medicamentos estériles y no estériles, con base en principios activos comunes, hormonas de tipo no sexual, antibióticos no betalactámicos y biológicos; incluyendo los que requieren y no requieren cadena de frío en todas las formas farmacéuticas.

Anexo 1: "Carta del Alcance de la inspección".
Anexo 2: "Comprobante de Existencia y Representación Legal".
Anexo 3: "Certificado de BPM expedido por la autoridad sanitaria local"
Anexo 4: "Listado de Productos y registros sanitarios propios, fabricados por terceros e importados".

1. GARANTIA DE CALIDAD

1.1 La Gerencia de Calidad está bajo la responsabilidad de una profesional con formación en Química Farmacéutica y Biología quien reporta directamente en aspectos técnicos al Director de Calidad y administrativamente al Director de Planta.

1.2 Se dispone del Manual de Calidad para la administración del Sistema de Calidad para la fabricación de los diferentes productos basados en normativas de BPM y en las políticas globales de calidad de Glaxosmithkline. En dicho documento se explica aspectos tales como misión, visión, política de calidad, personal y organización, manejo de documentos, instalaciones, control de análisis y productos, procesos productivos, validación de limpieza, control de calidad, transferencia de productos nuevos, manejo de riesgos, manejo de capa´s, inspecciones regulatorias, auditorías internas, desvíos, entre otros.

1.3 Cuentan con el Plan de Calidad anual el cual es elaborado por la Jefatura de Cumplimiento de Sistemas de Calidad y aprobado por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y Responsable Sanitario; dicho plan es revisado de manera periódica con reportes al corporativo con resultados de cumplimiento y seguimiento a través del Comité de Calidad. De acuerdo a los indicadores de gestión anual obtenidos se desarrolla el nuevo Plan de Calidad. El Plan contiene los aspectos y requisitos de cumplimiento de BPM para las plantas fabricantes de medicamentos, elementos tales como control de calidad, validaciones, calificaciones, procesos de limpieza, monitoreo microbiológicos, sistemas apoyo crítico, instalaciones y equipos, mantenimiento, personal y capacitación, quejas, retiro del producto del mercado, control de proveedores, aprobación de materiales, capas, procesos productivos, entre otros. El plan de Calidad y Manual de Calidad se divulgan al personal a través del Comité de Calidad.

1.4 El Plan de Calidad incluye métricas de cumplimiento y medición de efectividad según avances y áreas de impacto y riesgo.

1.5 Existe el procedimiento normalizado de manejo y devolución del producto terminado el cual

integra los aspectos de identificación y causas de devolución del mismo, así como el dictamen emitido por el área de calidad, el traslado e identificación del estado de calidad el cual es realizado a través del sistema JD EDWARDS. De igual manera se establecen los responsables de su manejo para su disposición final. Se observaron registros. Se cuenta con un área segregada para la ubicación de los productos devueltos.

1.6 La compañía realiza autoinspecciones y auditorías que permite verificar el grado y nivel de aplicación tanto de los requisitos del ente regulatorio y de las políticas corporativas para lo cual manejan las auditorías de nivel 1 y 2, las cuales son programadas de acuerdo al grado de desempeño las mismas se incluyen en el plan de auditorías anual por áreas y procesos. La coordinación y ejecución de las auditorias está bajo el encargo de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad con apoyo de la Jefatura de Sistemas de Calidad, áreas encargadas de la elaboración y aprobación del plan de auditorías. Se contemplan también las auditorias de nivel 3 y 4 las cuales corresponden a auditorias corporativas y las realizadas por entes gubernamentales y normativos según correspondan.

1.7 Se dispone del procedimiento de auditorías y autoinspecciones el cual describe las actividades a realizar tales como: preparación de la auditoría, ejecución, registros de resultados, cierre de la auditoría, emisión de acciones correctivas y preventivas, CAPA´s investigación de causa raíz, evaluación de riesgos, evaluación y aprobación de CAPA´s, registros, seguimiento de acciones correctivas y preventivas, revisión del proceso entre otros aspectos. De igual manera se contempla la evaluación de los indicadores de desempeño. Se tuvo a la vista registros.

1.8 El grupo de auditores corresponden según el procedimiento a personal con perfiles establecidos por la compañía y según desempeño y formación en sistemas de calidad. Se observaron registros.

1.9 La compañía trabaja con proveedores aprobados por el Comité Regional de Calidad quienes evalúan a los diferentes proveedores con frecuencias de evaluación según el impacto del material o insumo; para el caso de la planta auditada y remiten el listado con el estado aprobado, estatus que es asignado por dicho comité. Sin embargo este nivel de aceptación se mantiene si los usuarios del material o insumo no reportan inconformidad de acuerdo al desempeño de estos, se realiza y documenta el histórico de los diferentes proveedores según las diferentes entradas del material o insumo. Se dispone del procedimiento el cual incluye la evaluación de los proveedores y como responsables del proceso corresponde al Comité Regional. Se establecen auditorias a los diferentes proveedores con frecuencias de 3 o 5 años según aplique.

1.10 Existe el Procedimiento Normalizado de Operación de manejo de las diferentes quejas que se reciben en la planta Xochimilco, actividad que se encuentra bajo la responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, con el apoyo de la Jefatura de Sistemas de Calidad, actividad que incluye desde la recepción, descripción y clasificación de la queja, direccionamiento a las diferentes áreas de operación según impacto y competencia, investigación, análisis, reportes de correctivos, plan de acción, responsables, estudio de la causa raíz, acciones preventivas y correctivas y seguimientos y cierre, **sin embargo durante la revisión documental se encontró que el procedimiento no incluye el estudio de los lotes relacionados con el lote motivo de la queja de acuerdo a lo contemplado en el numeral 6.5. del Informe 32 de la OMS.** Se observaron registros para 2011 y 2012. La Dirección Médica realiza el estudio y la evaluación de las quejas por efectos adversos.

1.11 Se tiene bajo norma y se encuentra implementado el procedimiento de Retiro del Producto del mercado, el cual es aplicado bajo la norma Mexicana 059 de 2006 y políticas corporativas y se encuentra administrado por la Gerencia de Calidad que está bajo el encargo de la Responsable Sanitaria. Se realizan simulacros con frecuencia anual dicha operación se realiza mediante el listado de distribución a los diferentes clientes; se realiza métrica de la efectividad del proceso y

de acuerdo al análisis de resultados; se tuvo a la vista registros correspondientes a los años 2010 y 2011. De igual forma se establece el aviso a las autoridades sanitarias tanto para el caso de los productos de fabricación nacional o productos de exportación.

1.12 La liberación del producto terminado al mercado está bajo la responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, en coordinación de profesionales Químicos Farmacéuticos Biólogos, proceso que se encuentra documentado y que es realizado bajo el sistema BPCS.

2. CONTROL DE CALIDAD

2.1 El establecimiento cuenta con laboratorios de control de calidad fisicoquímico de materias primas, de producto terminado, de materiales de envase /empaque y de análisis microbiológico ubicados en áreas independientes a las de producción. Todos se encontraron en buenas condiciones de mantenimiento, iluminación, orden y limpieza.

2.2 Los laboratorios de control de calidad están dotados de los equipos e instrumentos necesarios para los ensayos que se realizan, tales como: Balanzas, pHmetros, Espectrofotómetros Ultravioleta e Infrarrojo, HPLCs, Cromatógrafo de Gases, Equipos de Disolución, muflas, incubadoras, autoclave, cabinas de flujo laminar, Karl Fisher, entre otros. Para el caso de las balanzas se realiza verificación diaria con masas patrón, se observaron los registros correspondientes. Igualmente, todos los instrumentos de medida y equipos se encontraron calibrados y calificados según el caso. **No obstante, en la calificación operacional de la incubadora de 35°C del área de Microbiología llevada a cabo en noviembre de 2011 no se realizó la prueba de apertura de puerta que estableciera el tiempo de recuperación de la misma. Igualmente, para el autoclave de microbiología, la validación del ciclo de material contaminado sólo se realizó sobre una corrida. Por otra parte, al momento de la auditoria no se disponía del informe de calificación de la cabina de flujo laminar No. E13-12-042 del área de Microbiología.**

2.3 Disponen de armarios para el almacenamiento de reactivos; su manejo e identificación se encontró documentado. Igualmente, las diferentes soluciones se preparan, identifican y almacenan de acuerdo a procedimientos escritos.

2.4 El personal cuenta con los elementos de protección necesarios, tales como guantes, máscaras para vapores, gafas de seguridad y el uniforme de trabajo correspondiente; además los laboratorios se encuentran dotados de extintores, duchas y lavaojos de seguridad, cabinas de extracción, kits para manejo de derrames y colectores de desechos.

2.5 Cuentan con estándares de referencia primarios USP, EP y de casa matriz, los cuales son identificados y almacenados conforme a las recomendaciones del proveedor o fabricante y al procedimiento escrito.

2.6 Están documentados los procedimientos para realizar el muestreo de materias primas, materiales de envase y empaque, producto a granel y producto terminado en los que se establece el plan de muestreo, consideraciones a tener en cuenta, tamaño de muestra, entre otros aspectos. **Sin embargo, el procedimiento de muestreo de materias primas no establece las precauciones a tener en cuenta con materias primas fotosensibles, ni la instrucción de cambio de guantes entre muestreos, ni para el lavado y esterilización de utensilios de muestreo.**

2.7 Está definido realizar muestreo y prueba de identificación del 100% de los contenedores de principios activos. Se observaron registros de dicha actividad.

2.8 Las materias primas son muestreadas en un área clasificada (Grado D), a la cual los materiales y personal ingresan por esclusas separadas y la cual está dotada de los elementos necesarios, tales como balanzas, mesón, deshumidificador, luz de sodio, entre otros. Están documentados los procedimientos de ingreso y limpieza del área de muestreo, se observaron algunos registros,

no obstante se evidenció que no se registra la verificación de dicha actividad en los formatos respectivos en el momento en que se ejecuta la actividad.

2.9 Para el caso de los materiales de envase primario, el muestreo se lleva a cabo en el laboratorio de análisis de los mismos, **sin embargo no se dispone de los soportes que demuestren (calificación) que dicha área cuenta con la misma calidad de aire de las áreas de acondicionamiento primario.**

2.10 Cuentan con especificaciones para materias primas, materiales y productos. Las mismas están disponibles en archivos no modificables (PDF) en el servidor, desde donde se imprimen para registrar los datos de los resultados de los ensayos realizados.

2.11 Poseen métodos de análisis y certificados analíticos (con sus correspondientes soportes) de: materias primas, materiales de envase, empaque y producto a granel y terminado. Se verificaron algunos registros de control de calidad para los productos AEROFLUX Solución 120mL No. De Lote 1128600050 y ZANTAC Tabletas Recubiertas 150mg con No. de Lote 1128000015, así como de las materias primas y materiales de envase y empaque que fueron utilizados en su manufactura, encontrando que se realizan los ensayos requeridos y con resultados dentro de especificaciones.

2.12 Los datos primarios de los análisis son registrados por los analistas en formatos que se anexan al paquete analítico. Todos los datos, cálculos y resultados son revisados por el supervisor del área, luego de lo cual los responsables dictaminan sobre el estado de calidad del material o producto, generan el certificado analítico y asignan el estatus de aprobado, liberado o rechazado en el sistema electrónico BPCS.

2.13 Los resultados analíticos (fisicoquímicos y microbiológicos) fuera de especificaciones se investigan de acuerdo al procedimiento correspondiente.

2.14 Cuentan con cuartos y cámaras calificados para el desarrollo de estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo a condiciones de diferentes Zonas Climáticas, entre ellas la Zona IV.

2.15 Cuentan con un área para la ubicación de muestras de retención de materias primas y producto terminado. Se documenta su manejo, control, tiempo de almacenamiento, cantidades y destino final.

2.16 La liberación del producto al mercado, es responsabilidad de Aseguramiento de Calidad, luego de la revisión de la documentación del historial del lote y registros de análisis.

2.17 Está implementado el monitoreo microbiológico y control fisicoquímico de agua potable y agua purificada de acuerdo a procedimientos escritos. Están definidos los puntos de muestreo en el sistema de tratamiento y en los puntos de uso, los cuales son monitoreados de acuerdo a la frecuencia establecida como resultado de los estudios de validación. Están documentados los procedimientos para el muestreo y análisis fisicoquímico y microbiológico de agua purificada. Se realiza principalmente análisis de TOC, conductividad, pH y análisis microbiológicos, entre otros, conforme a las especificaciones de la USP vigente. Se observaron registros de los controles realizados encontrando resultados conformes.

2.18 Están documentadas las acciones a tomar cuando los resultados de análisis de agua purificada están por fuera de los límites de alerta y de acción.

2.19 Cuentan con los procedimientos escritos de los métodos de análisis microbiológicos que se realizan en el laboratorio, tales como análisis de aguas, recuentos de mesófilos, hongos, levaduras, patógenos y aislamiento e identificación de microorganismos, entre otros. Se observaron registros de su cumplimiento.

2.20 Se realiza control microbiológico del medio ambiente y superficies con frecuencia mensual y de aire comprimido semestralmente. Dichos monitoreos se llevan a cabo conforme a lo establecido en los procedimientos correspondientes. Se observaron algunos registros, los cuales se encontraron dentro de especificaciones.

2.21 La disposición de residuos de microbiología se realiza mediante esterilización en autoclave y posterior tratamiento por parte de un tercero. Se observaron registros del proceso de esterilización de material contaminado, **no obstante, para la corrida No.6164 del 15 de agosto de 2012 se encontró que las condiciones utilizadas no corresponden a las validadas, puesto que la tira sólo indica un proceso de enfriamiento.**

2.22 Disponen de documentos para la conservación, manejo y preparación de medios de cultivo, tienen implementado el registro de la fecha de recepción y apertura; igualmente está documentada la realización de la prueba de promoción de crecimiento, se observaron algunos registros, **sin embargo, se evidenció que no se realizaron las pruebas de promoción de crecimiento para los medios de cultivos: Agar Biggy lote interno 01 preparado el 10 de julio de 2012 y para el agar sal manitol lote 02 preparado el 3 de julio de 2012.**

2.23 Cuentan con cepas de microorganismos certificadas liofilizadas, para lo cual disponen del procedimiento para su mantenimiento y almacenamiento. Se observaron registros de su cumplimiento.

Anexo 5: "Listado de Patrones de Referencia"

3. SANEAMIENTO E HIGIENE

3.1. Las áreas objeto de inspección se encontraron en buenas condiciones de higiene, limpieza y mantenimiento. El procedimiento general de limpieza y sanitización de áreas contempla la frecuencia para su realización, así mismo establece los tipos de limpieza a realizar tales como: menor y mayor. Se observaron bitácoras de limpieza y sanitización de áreas, acorde con la frecuencia establecida.

3.2. Las áreas y los equipos se encontraron identificados de acuerdo a su estado de limpieza. Igualmente está definida la vigencia y el tipo de limpieza a aplicar al inicio de una campaña de fabricación, cambio de lote del mismo producto o cambio de producto, **sin embargo, la vigencia de la limpieza establecida en los procedimientos respectivos contempla 7 días, lo cual no corresponde con el tiempo de estudio realizado en la validación de vigencia de limpieza para equipos de producción (6 días).**

3.3. Cuentan con programa vigente para la rotación mensual de los agentes sanitizantes que son aplicados en superficies. Se observaron bitácoras donde es registrada la preparación de las soluciones sanitizantes y de uso de los mismos en las diferentes sesiones de limpieza, donde se evidencia la rotación de éstos.

3.4. Las partes removibles de los equipos son trasladadas en contenedores cerrados desde las áreas productivas hasta el área de lavado, adicionalmente cuentan con equipos para realizar el lavado automático de utensilios de producción. El proceso de lavado de los equipos incluye uso de agua potable, detergente y los enjuagues finales con agua purificada. Para el caso del lecho fluido Glatt el uso de los filtros es dedicado por producto, así mismo una vez removidos son lavados y secados para ser utilizados nuevamente.

3.5. Se observaron registros de limpieza de equipos, se tiene implementado el registro de la vigencia de la limpieza de los equipos de producción acorde con el tipo de limpieza efectuado, así por ejemplo cuando se lleva a cabo una limpieza mayor la vigencia de ésta es de 7 días, **sin embargo, dicha vigencia no corresponde con el tiempo de estudio realizado en la validación de vigencia de limpieza para equipos de producción el cual fue realizado por 6 días y adicionalmente en dicho estudio no se incluyeron los utensilios de dispensación, ni las mangueras empleadas para el trasvase de productos líquidos.**

3.6. Las partes removibles de los equipos, así como los implementos de dispensación son trasladados desde las áreas productivas hasta las áreas de lavado correspondientes, en contenedores cerrados a fin de controlar el riesgo de contaminación del ambiente por donde son

transportadas dichas partes. En el caso de los punzones empleados en la tableteadoras una vez limpios y secos son sanitizados y almacenados en un cuarto destinado para tal fin.

3.7. Disponen del procedimiento para el ingreso del personal a la planta, así como del flujo que deben seguir acorde con las áreas en las cuales se desempeñan, éste contempla el lavado y sanitización de manos antes del ingreso a las áreas productivas. Igualmente en el procedimiento respectivo se encuentran contempladas las restricciones y normas de higiene que debe seguir el personal de producción, visitante y de mantenimiento. Todo el personal durante la visita se encontró con la vestimenta correspondiente al área de trabajo conforme a lo establecido en los procedimientos.

3.8. Previo al ingreso a las áreas de fabricación y envase de productos, se tiene contemplado la utilización de un uniforme adicional que se sobrepone sobre el de ingreso general a áreas.

3.9. Actualmente el personal de la planta Farma utiliza uniformes desechables para el uso en área de manufactura por encontrarse en adecuación y ajuste el área de lavado de uniformes de áreas controladas. Sin embargo se realiza el lavado de uniformes de áreas grises y circulación en pasillos comunes con una empresa externa, para lo cual cuentan de un contrato de lavado suscrito entre el tercero y la compañía, el mismo describe las responsabilidades y derechos por cada una de las partes. Es importante aclarar que la dotación desechable es manejada como residuo peligroso y acorde al procedimiento de manejo de estos.

3.10. Existe el procedimiento de manejo y control de insectos, plagas y roedores, actividad que es ejecutada por una empresa externa y bajo el control del área de Seguridad y Medio Ambiente EHSS, dicho procedimiento describe las áreas sujetas a control sin incluir las áreas correspondientes a manufactura de productos. Disponen de las fichas de seguridad las cuales describen clase o riesgo toxicológico de los agentes químicos o de la sustancia, antídoto y tratamiento, dosis entre otros aspectos. Se observaron registros de realización correspondientes al segundo semestre de 2012.

3.11. La planta auditada dispone de los servicios de una médica general con especialización en Salud Ocupacional y dos enfermeras de tiempo completo para atención del personal, grupo que controla y verifica la realización de los exámenes médicos en el personal tanto administrativo como operativo, sin embargo no es claro el tiempo de seguimientos en los casos que los resultados de los exámenes estén por fuera de especificaciones.

3.12. La compañía dispone de un procedimiento para el control, almacenamiento y disposición de los residuos provenientes de áreas de manufactura, control de calidad, muestras de retención, entre otros, se realiza una clasificación de los residuos según el área generadora así como los responsables de su manejo y disposición final en el área de acopio destinada para este fin y según aplique.

3.13. Se encuentran señalizadas en la planta las rutas de evacuación e identificadas las salidas de emergencia.

3.14. Se encuentran ubicados los extintores en toda la planta de acuerdo al riesgo, los mismos se encontraron con carga vigente y despejada el área de acceso.

4. VALIDACIONES

4.1 Cuentan con un plan maestro de validación general basado en el enfoque de ciclo de vida, regulación local y estándares corporativos, que contempla los diferentes aspectos a tener en cuenta como objetivos, responsabilidades, elaboración de protocolos e informes, verificación del mantenimiento del estado validado y el alcance sobre sistemas de apoyo crítico, áreas, equipos, procesos (fabricación y limpieza), entre otros. El plan está bajo la responsabilidad de la Jefe de Validaciones quien reporta a la Gerencia de Aseguramiento de calidad y se apoya en varios Químicos del área. Se observó el cronograma de actividades para el año 2012. Así mismo, se dispone de planes maestros de validación específicos para metodologías analíticas, equipos de

análisis y sistemas computarizados que están bajo el área de control de calidad.

4.2 Está documentado el procedimiento de mantenimiento del estado validado, en el cual de establecen los criterios de revalidación para cada caso.

4.3 Se verificó el mantenimiento del estado validado para determinar la vigencia de la limpieza de los equipos de fabricación correspondiente al año 2006, él mismo establece como próxima verificación el año 2008, **sin embargo a la fecha no ha sido ejecutado ni registrado dicho reporte.**

4.4 Fueron evaluados protocolos e informes vigentes de calificación inicial y verificación periódica del mantenimiento del estado validado de algunos de los subsistemas del sistema de ventilación (HVAC), los reportes de la verificación del mantenimiento del estado validado contemplan el análisis de parámetros tales como: mantenimientos preventivos, mantenimientos correctivos, desviaciones, auditorías, controles de cambio, capacitación del personal, entre otros, así mismo el área de Ingeniería semestralmente realiza por cada una de las áreas: pruebas de cambios de aire/hora, conteo de partículas no viables, diferenciales de presión entre áreas y monitoreos microbiológicos, éstos últimos realizados por el área de control de Calidad. Las evidencias evaluadas incluyen las fases de operación y desempeño así como los reportes del mantenimiento del estado validado.

4.5 En el establecimiento se realiza fabricación y envase de medicamentos con base en principios activos antibióticos no betalactámicos (trimetroprim/sulfametoxazol) en las mismas áreas y con los mismos equipos utilizados en la fabricación de medicamentos con principios activos comunes. Se cuenta con los informes de validación de limpieza realizada en el período 2004-2005 y revalidación en el año 2007, en las que se establecieron matrices de influencia para la escogencia de los peores casos (por solubilidad, toxicidad, color y efecto terapéutico) que contempló todos los productos elaborados en la planta, sobre el cual se han realizado los estudio en tres ciclos de limpieza cada uno y determinación de trazas en áreas y equipos siguiendo los lineamientos de la compañía y el protocolo correspondiente. Se observaron los resultados de determinación de trazas, así como los informes de la validación de las técnicas analítica para tal fin encontrándolos conformes. **No obstante, el estudio de validación no incluyó los utensilios de muestreo y dispensación de materias primas de antibióticos no betalactámicos.**

4.6 De acuerdo con la información consignada en los informes de calificación del sistema de ventilación, los ambientes de manufactura tanto de preparación como de envasado y pasillos adyacentes a las áreas productivas son grado D. Las áreas de preparación y envase de líquidos son positivas con respecto a las esclusas y éstas a su vez son positivas con respecto al pasillo; en el caso de sólidos las presiones diferenciales son negativas con respecto a los pasillos adyacentes y a su vez las áreas de envasado son positivas con respecto a las áreas de acondicionamiento secundario. Las áreas de surtido (dispensación de materias primas) son negativas con respecto al pasillo.

4.7 Se observaron protocolos e informes de calificación inicial y verificación periódica del estado calificado de algunos equipos seleccionados aleatoriamente, tales como secador de lecho fluido Glatt, recubridor y llenadora de frascos. Los parámetros evaluados en cada una de las fases de calificación instalación, operación y desempeño, así como los resultados de los reportes del estado validado, se encontraron dentro de los criterios de aceptación establecidos.

4.8 Disponen del procedimiento general para la validación de procesos, en el mismo se contempla calificación de instalación, operación y desempeño de los equipos, la calibración de los instrumentos a emplear, el manejo de discrepancias en caso de presentarse, así como la conformación de los protocolos y reportes de validación, entre otros. Se tuvo a la vista la validación del proceso de tabletas recubiertas de Zantac cuyo principio activo es la ranitidina y para Dolex Suspensión, dichas validaciones fueron realizadas con 3 lotes de producto, se establecieron los parámetros a evaluar en cada una de las etapas, se observaron resultados

dentro de los límites establecidos.

4.9 El sistema general de producción de aire comprimido se encuentra validado, de acuerdo con los resultados consignados en reporte, dicho aire tiene similar calidad que la del ambiente donde son realizados los diferentes procesos productivos donde este interviene. El sistema de generación y distribución de aire comprimido para las líneas de producción de sólidos y líquidos se encuentra validado. Se observaron reportes de calificación de operación y desempeño, así como el último reporte de verificación del mantenimiento del estado validado en el cual se contempló el análisis de los mantenimientos preventivos y correctivos realizados al sistema, capacitación del personal, resultados de auditorias, presencia de desviaciones, calificación de instalación, operación y desempeño, en esta última etapa de calificación se verificaron parámetros tales como: contenido de agua, aceite y conteo de partículas viables y no viables, cuyos resultados se encontraron dentro de los límites definidos.

4.10 Las validaciones de técnicas analíticas están a cargo del área de control de calidad, para lo cual disponen del plan maestro y protocolos correspondientes. Se revisaron las validaciones de las metodologías analíticas empleadas en la determinación de trazas por TOC luego de los procesos de limpieza, así como la correspondiente a la valoración y disolución para el producto ZANTAC Tabletas Recubiertas 150 mg, en las que se evaluaron los diferentes parámetros acorde con la clasificación de las técnicas de acuerdo a los requerimientos definidos en las farmacopeas oficiales en Colombia.

4.11 El sistema de tratamiento de agua purificada se encontró validado. Se observaron los reportes de las calificaciones de instalación, operación y desempeño llevadas a cabo desde el año 2008 al 2009 cuando se adquirió el nuevo sistema. Igualmente, se observó el reporte de revalidación llevado a cabo en el año 2011, luego de la intervención en un punto de uso sobre el cual se presentó una fisura. Los diferentes informes muestran resultados que muestran el cumplimiento de las especificaciones de la USP vigente.

4.12 En el establecimiento se realiza fabricación y envase de medicamentos con base en principios activos antibióticos no betalactámicos (trimetroprim/sulfametoxazol) en las mismas áreas y con los mismos equipos utilizados en la fabricación de medicamentos con principios activos comunes. Se cuenta con los informes de validación de limpieza realizada en el período 2004-2005 y revalidación en el año 2007, en las que se establecieron matrices de influencia para la escogencia de los peores casos (por solubilidad, toxicidad, dificultad de limpieza y tamaño de lote) que contempló todos los productos elaborados en la planta, sobre el cual se han realizado los estudio en tres ciclos de limpieza cada uno y determinación de trazas en áreas y equipos siguiendo los lineamientos de la compañía y el protocolo correspondiente. Se observaron los resultados de determinación de trazas, así como los informes de la validación de las técnicas analíticas para tal fin encontrándolos conformes.

4.13 De igual forma, cuentan con los procedimientos de trabajo por campaña y de muestreo periódico (con frecuencia definida dos veces por año por producto) para determinación de trazas luego de las mismas. Se revisaron los reportes de determinación de trazas para el año 2011, **sin embargo, se evidenció que no se realizó dicho monitoreo luego de la limpieza de los productos seleccionados con la frecuencia establecida.**

4.14 La empresa exporta a Colombia medicamentos con base en principios activos corticoides, pero estos son recibidos en GlaxoSmithKline S.A. de C.V. en México como producto semiterminado y sólo se realizan las operaciones de acondicionamiento secundario, por lo tanto no aplica el requerimiento establecido en el artículo 13 de la Resolución 3028 de 2008 del ministerio de la Protección Social, hoy Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

5. PRODUCCIÓN

5.1 La planta objeto de certificación es denominada Edificio Farma y se dedica a la fabricación de formas farmacéuticas no estériles líquidos (suspensiones) y sólidos (tabletas con y sin cubierta)

a base de principios activos antibióticos no betalactámicos, así como de líquidos (soluciones y suspensiones) y sólidos (tabletas con y sin cubierta) a base de principios activos comunes, adicionalmente se realiza el acondicionamiento secundario de líquidos y sólidos estériles a base de principios activos de origen biológico (vacunas vivas atenuadas y vacunas inactivadas). Así mismo llevan a cabo la fabricación de productos con base en principios activos: Cefalosporínicos, éstos últimos son fabricados en una edificación independiente al Edificio Farma objeto de inspección.

El alcance de la presente inspección incluye la renovación para la fabricación de medicamentos no estériles a base de principios activos antibióticos no betalactámicos y comunes en forma de sólidos (tabletas con y sin cubierta) y líquidos (suspensiones), para el caso de productos a base de principios activos comunes se incluyen también las soluciones, así como para el acondicionamiento secundario (codificado, etiquetado y empaque de líquidos no estériles (suspensiones en aerosol) a base de principios activos comunes y productos biológicos estériles en forma de líquidos (suspensiones de pequeño volumen) y sólidos (polvo para reconstituir en viales).

Por otra parte solicitan ampliación de la certificación respectiva, para el acondicionamiento secundario (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, termoencogido, colocación de insertos y/o sticker) de medicamentos estériles y no estériles con base en principios activos comunes, hormonas de tipo no sexual, antibióticos no betalactámicos y biológicos, incluyendo los que requieren y no requieren cadena de frío, en todas las formas farmacéuticas.

5.2 Los productos líquidos son envasados en frascos de vidrio y/o plástico, dichos frascos son soplados antes de su uso y los productos sólidos son envasados en blisters de PVC, PVDC y aluminio, **sin embargo, los saldos de los materiales de envase empleados pueden ser empleados en el envase de otros productos diferentes, lo cual puede ocasionar contaminación cruzada.**

5.3 La producción es realizada con base en órdenes de producción generadas por el área de planeación acorde con el proceso productivo a realizar: fabricación y/o envase primario y secundario.

5.4 La conformación y asignación de números de lote de productos, consiste en un sistema numérico asignada por el sistema BPCS, dicha asignación de números de lote es realizada para cada una de las etapas productivas. El sistema de numeración asegura la trazabilidad de los diferentes procesos y materiales utilizados en cada uno de ellos.

5.5 Los procesos de dispensación, fabricación, envasado y acondicionamiento secundario de productos sólidos son realizados conforme a procedimientos e instrucciones de trabajo documentados, se observaron los formatos que son llenados como registro de ejecución y control de actividades en las diferentes áreas productivas. Fueron revisados *batch records* de algunas formas farmacéuticas que son manufacturadas en el establecimiento: suspensiones y tabletas recubiertas. En los mismos fueron observados registros de despeje de línea, rótulos de surtido de materias primas, instrucciones de manufactura, controles en proceso en las diferentes etapas del proceso productivo, testigos de los textos impreso en los blisters y cajas plegadizas, certificados de análisis, entre otros.

5.6 Se observaron registros de conciliación y rendimiento para cada una de las etapas de manufactura así como para el producto terminado, las cuales son registradas en los respectivos batch records.

5.7 Para llevar a cabo la dispensación de materias primas (surtido de materias primas) disponen de 6 cabinas de pesaje denominadas sólidos 1, sólidos 2, sólidos 3, sólidos 4, líquidos 1 y líquidos 2, en dichas áreas cuentan con balanzas acordes con las capacidades requeridas para llevar a cabo la dispensación de materias primas, las cuales se encontraron calibradas, igualmente se registra la verificación diaria de la calibración de las mismas. **No obstante, durante la**

inspección, se evidenció que en el área de dispensado de sólidos 4 para la campaña sulfa/Trimetropim, lotes 125965 y 125969 del 29 de agosto de 2012 el formato de despeje de línea no estaba diligenciado en su totalidad y se encontraba en proceso de dispensado.

5.8 Disponen de procedimiento para llevar a cabo la dispensación de materias primas, en el que se describe el tipo de vestimenta a usar por parte del operador, el orden de dispensación de los excipientes, principios activos y colorantes; igualmente establece el cambio de guantes entre pesada y pesada de colorantes y principios activos, el tipo de limpieza a realizar y se tiene definido que el manejo de materias primas fotosensibles, sin embargo, **no disponen de luz adecuada para el manejo de las materias primas fotosensibles en las diferentes áreas donde éstas son manipuladas.**

5.9 Para el proceso de compresión, se acoplan a las máquinas tableteadoras detectores de metales, para lo cual cuentan con el procedimiento respectivo y el kit para el ajuste de la sensibilidad de éstos antes de cada proceso, ésta es registrada en el respectivo batch record.

5.10 Disponen del procedimiento general para llevar a cabo los controles en proceso durante la fabricación de los productos, se observaron los registros generados en las diferentes áreas productivas para las variables que están definidas como controles durante los mismos, tales como temperatura, humedad, tiempo y velocidad de mezcla, peso, dureza, friabilidad, entre otros.

5.11 Durante las etapas de acondicionamiento primario y secundario se realizan controles en proceso tales como verificación del texto impreso, peso, los cuales en algunos casos son realizados a través de telecámaras y balanzas dinámicas, las pruebas de hermeticidad del sellado (blisters), son realizadas conforme a una frecuencia establecida mediante el empleo de una bomba de vacío y azul de metileno. Se observaron registros con la frecuencia y acordes con los límites establecidos. Para el acondicionamiento secundario de los productos biológicos cuentan con áreas y equipos necesarios para éste, **no obstante, el acondicionamiento secundario de productos biológicos y hormonas no sexuales, se realiza en la misma máquina encartonadora CAM PMM 16, de la línea 1.**

5.12 Todos los materiales y utensilios son sometidos a procesos de limpieza y sanitización, antes de iniciar un proceso de manufactura; para lo cual disponen de áreas de lavado en donde son llevadas las diferentes piezas desmontables y utensilios para su limpieza.

5.13 Las condiciones de temperatura, humedad relativa y diferenciales de presión de cada una de las áreas productivas de la planta farma, son monitoreadas, verificadas y registradas en el respectivo batch record, en el cual se encuentran definidos los límites de aceptación para cada una de las variables a monitorear.

5.14 Se dispone de un área para el almacenamiento de graneles en producción, en la cual se registra y controla las condiciones de temperatura y humedad relativa. Durante el recorrido dichos graneles se encontraron correctamente identificados y almacenados bajo las condiciones de temperatura y humedad establecidos.

5.15 Para establecer los tiempos de almacenamiento de los graneles se realizaron los respectivos estudios para las etapa I: granulación a compresión, etapa II: compresión a recubrimiento y etapa III: compresión o recubrimiento a acondicionamiento, se evidenciaron los graneles almacenados acorde con los tiempos obtenidos en dichos estudios.

Anexo 6: "Listado de Equipos de Producción y Control de Calidad"
Anexo 7: " Planos de flujo de personal y materiales".

6. PERSONAL

6.1 La compañía auditada cuenta y aplica la política de selección y vinculación del personal a la entidad donde incluye el flujo así: descripción de puestos y actualización, organigrama y

movimientos de personal y describe la necesidad del cargo, así como los pasos a cumplir proceso que inicia con la requisición por parte del área del nuevo colaborador al área de Recursos Humanos, donde da inicio así autorización, búsqueda, reclutamiento, selección, aprobación de los candidatos, evaluación, estudio socioeconómico, evaluación médica, resultados, concepto de aptitud médica entre otros aspectos. El reclutamiento también puede iniciar a nivel interno o externo si no se encontrara el cumplimiento de requisitos establecidos a nivel interno.

6.2 Se documenta y se ejecuta el Plan de Inducción al puesto de trabajo al nuevo colaborador, en el cual se divulga las políticas corporativas, objetivos de calidad, o política de calidad, aspectos organizacionales, organigrama, líneas de autoridad, aspectos de BPM con los elementos de calidad, temas de EHSS seguridad, salud y medio ambiente, productos que elabora, entre otros aspectos.

6.3 Se efectúan exámenes médicos de ingreso, dentro de los que se encuentran examen médico general, química sanguínea de 6 elementos, biometría hemática, examen de orina, TL de tórax, y los específicos con base al puesto a desempeñar.

6.4 Los exámenes médicos periódicos se realizan con frecuencia anual, este grupo de exámenes corresponden a los efectuados en el ingreso a la compañía más los que apliquen de acuerdo al cargo actual.

6.5 El personal de la planta se encuentra afiliado al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)..

6.6 Se cuenta con el manual de descripciones de puestos, el cual incluye responsabilidades, competencias, experiencia, entre otros datos el mismo es actualizado de manera anual.

6.7 Se dispone del programa y cronograma de capacitación y entrenamiento 2012, el cual se establece con frecuencia anual, bajo la dirección de la Especialista de Capacitación y Desarrollo quien reporta de manera directa a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad. Se realiza seguimiento por el área de capacitación, el seguimiento y evaluación en los procedimientos de aplicación al área de desempeño lo realiza el experto del área y responsable del proceso.

6.8 Se dispone de una matriz de capacitación por colaborador en la misma se incluye los aspectos tantos como generales y específicos de desempeño tales como aspectos normativos y generales de cumplimiento en ingreso a las áreas, así como a las áreas controladas, usos del uniforme, manejo y operación de equipos, limpieza de áreas y equipos, controles en proceso, despejes de líneas, usos del uniforme, entre otros temas. Se tuvo a la vista registro de asistencia a algunas capacitaciones y registros de capacitación para los períodos 2011 y 2012.

6.9 Se documentan y divulgan las normas y requisitos de comportamiento e higiene, del personal según las áreas de operación.

6.10 Se realiza evaluación del desempeño con frecuencias establecidas al personal vinculado con la compañía.

6.11 La estructura organizacional de la empresa cuenta con los siguientes cargos: Director de Calidad LATAM, Director de Planta, Gerencia de Aseguramiento de Calidad y Responsable Sanitario, Gerente de Compras, Gerente de Finanzas y Logística, Gerente de Servicios Técnicos, Gerente de Producción, Jefe de Sistemas de Calidad y Calidad Operacional, Jefe de Almacén, Jefe de Vacunas, Productos Psicotrópicos y Auditorías Regulatorias, Jefe de Servicios Técnicos, Jefe de Control de Calidad, Especialista en Sistemas de Calidad, Especialista de Capacitación y Desarrollo, Coordinador de Liberación de Lotes, Jefe de Producción, Supervisores, Operador, entre otros.

Anexo 8: "Registro profesional del Responsable Sanitario".

7. INSTALACIONES

7.1 Las áreas donde se llevan a cabo los diferentes procesos relacionados con la fabricación y control de calidad de los productos incluidos en el alcance de la presente inspección, se llevan a

cabo en el Edificio Farma, el cual está conformado por dos niveles y un sótano, en este último se encuentra el sistema de aire comprimido, en el primer nivel (planta baja) se encuentran los vestieres independientes para hombres, mujeres y visitantes, las áreas de fabricación y acondicionamiento primario y secundario de sólidos I y II, así como de líquidos I y II, las áreas de fabricación y envase primario se encuentran dotadas con esclusas independientes para el ingreso de personal y de materiales, así mismo se localizan las áreas de controles en proceso, lavado de utensilios de producción, almacenamiento de equipos limpios, almacenamiento de graneles, entre otros; en el segundo nivel se localizan oficinas administrativas, los laboratorios de control de calidad fisicoquímico y microbiológico, así como las UMAs y el sistema de tratamiento y almacenamiento de agua purificada .

7.2 La cafetería se localiza en un área independiente a la planta productiva.

7.3 La distribución de las áreas en el edificio Farma, se ilustra en los planos anexos a la presente acta.

7.4 Disponen de líneas bandas para llevar a cabo el acondicionamiento secundario de manera manual de productos.

7.5 Las áreas de lavado de equipos y utensilios cuentan con puntos de uso de agua purificada y aire comprimido. Los implementos de aseo empleados en las áreas productivas son descartables.

7.6 Disponen de baños y vestidores independientes para personal masculino y femenino para ingreso a la planta, los mismos se encuentran debidamente dotados con *lockers* suficientes para las personas que allí laboran y en buenas condiciones de higiene y limpieza, adicionalmente disponen de un vestidor para el ingreso de visitantes.

7.7 Las instalaciones, se encontraron en buenas condiciones de limpieza y mantenimiento, distribuidas conforme a los procesos productivos, debidamente iluminadas, ventiladas y con condiciones de humedad relativa y temperatura controladas y verificadas según la frecuencia establecida, el mantenimiento de las mismas es realizado acorde con una frecuencia definida, para lo cual disponen del procedimiento respectivo. Se observaron registros de la verificación de las condiciones de mantenimiento de la planta productiva objeto de inspección (Edificio Farma)

7.8 Se encuentran esclusas destinadas al ingreso de personal a las áreas de fabricación y para el ingreso de materias primas y materiales de envase y empaque.

7.9 Los flujos de personal, materiales y producto terminado están diseñados de manera lógica para evitar la contaminación y confusión en la planta.

8. EQUIPOS Y SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

8.1 El establecimiento se observó dotado de los equipos requeridos para la fabricación, controles en proceso y control en calidad de las formas farmacéuticas incluidas en el alcance de la inspección. Los diferentes equipos utilizados para la fabricación, recubrimiento, envase, y empaque secundario, están construidos en material no absorbente, ni contaminante.

8.2 La fabricación de las diferentes formas farmacéuticas, es realizada en equipos donde son fabricados medicamentos con base en principios activos comunes y antibióticos no betalactámicos de acuerdo a la legislación sanitaria vigente en Colombia.

8.3 El sistema de ventilación está conformado por varias unidades manejadoras, las cuales suministran aire filtrado a las diferentes áreas productivas, pasillos y esclusas de ingreso a producción, éstas se localizan en el segundo nivel del Edificio Farma y en general el banco de filtros de las mismas, está conformado por prefiltros del 30%-35%, 90%-95% y filtros terminales HEPA del 99.97% de eficiencia, el 80% del aire tratado es recirculado, las unidades de extracción disponen de un banco de filtración de 40-45% y filtros HEPA del 99.97% de eficiencia; el 80% del aire tratado es recirculado.

8.4 Están definidos los límites para la magnitud presión en las unidades manejadoras como indicadores de necesidad de cambio de los filtros. Dichos parámetros son verificados

mensualmente y registrados en las bitácoras correspondientes. En el caso de las áreas productivas dichos parámetros son verificados y registrados diariamente.

8.5 El procedimiento de operación y mantenimiento del sistema de ventilación, menciona la frecuencia para realizar diferentes actividades de mantenimiento además del cambio periódico de filtros. Fueron presentados registros de dichos mantenimientos.

8.6 Se observaron registros de calibración de instrumentos de medida de diferentes magnitudes: masa, temperatura, humedad, presión. La calibración de los instrumentos ha sido realizada acorde con la frecuencia establecida en el cronograma vigente.

8.7 Durante la inspección la direccionalidad del aire, los diferenciales de presión, así como los valores de temperatura y humedad se encontraron de acuerdo al diseño y dentro de los límites establecidos.

8.8 Disponen de los procedimientos de mantenimiento, operación y limpieza para los diferentes equipos.

8.9 Se observaron registros de mantenimiento preventivo de equipos acorde con la frecuencia establecida en el procedimiento, donde son descritos los aspectos evaluados, tal solicitud es registrada en los formatos destinados para tal fin.

8.10 El aire comprimido utilizado en la planta es generado por 4 compresores libres de aceite, tipo tornillo que pasan a un tanque de almacenamiento, posteriormente pasa a un sistema de prefiltración de 1µ, 0.01µ y un filtro de carbón activado de 0.03µ, de allí el aire comprimido se dirige a secadores y nuevamente pasa a través de un filtro de 1µ, de allí pasa a través de un intercambiador de calor y es almacenado en un tanque para de allí ser distribuido a los diferentes puntos de uso a través de una tubería de cobre, dicho aire comprimido es empleado en procesos productivos, tales como para el soplado de frascos y para uso neumático de los equipos. El diagrama de dicho plano se encuentra descrito en detalle en los planos anexos a la presente acta.

8.11 Cuentan con un sistema de tratamiento para la obtención de agua purificada a ser empleada en producción, en el cual en general, el agua municipal ingresa a una cisterna donde el agua es clorada y desde donde se alimenta un filtro multimedia donde sufre adición de sosa y bisulfito de sodio; posteriormente pasa por un filtro de 5µm, lámpara UV y resinas de intercambio iónico para posteriormente colectarse en un tanque multipropósito desde donde el agua es conducida a un sistema de osmosis reversa de doble paso y un electrodesionizador. El agua purificada obtenida es direccionada hacia dos tanques que distribuyen el agua en dos loops independientes: el primero desde un tanque de 5000 L para la planta de cefalosporinas (no incluido en el alcance de la presente inspección) y el segundo desde el tanque de 10000L que distribuye el agua purificada a la planta farma, en el cual el agua es recirculada; en este último el agua es ozonizada y se controlan en línea los parámetros de TOC y contenido de Ozono. Todos los instrumentos del sistema se encontraron calibrados y el agua purificada cumple con los requerimientos de la USP y FEUM vigentes.

8.12 El sistema de tratamiento de agua es utilizado, limpiado, mantenido y sanitizado de acuerdo a procedimientos escritos y sus actividades se administran a través del sistema electrónico EAM (Enterprise Asset Management). Se observaron los registros de cumplimiento dichas actividades.

Anexo 9: "Plano del sistema de extracción y suministros de aire (Dirección de flujos)".
Anexo 10: "Diagrama del sistema de obtención de agua purificada".

9. ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCION Y MANEJO DE INSUMOS

9.1 El establecimiento cuenta con un almacén para la ubicación de materias primas, materiales y producto terminado de exportación en sus diferentes estados de calidad. El mismo se encontró en buenas condiciones de orden, iluminación limpieza y mantenimiento.

9.2 El sistema de almacenamiento es semicaótico direccionado, a través del sistema RED PRAIRIE (el cual tiene interfase con el sistema BPCS) y la rotación de inventarios se realiza con base en el sistema FEFO, el cual también es controlado por el sistema electrónico.

9.3 En el almacén se dispone de un área de recepción de materias primas y despacho de producto terminado. Así mismo, cuentan con áreas independientes y acceso restringido para la ubicación de principios activos y rechazos (de materias primas, materiales y productos).

9.4 En general todas las actividades que se realizan en la bodega se encuentran documentadas.

9.5 Todos los materiales, materias primas y productos se encontraron identificados con rótulos que contienen información del nombre, número de lote, fecha de expiración, cantidad, entre otros.

9.6 Las condiciones ambientales como temperatura y humedad en el almacén son monitoreados. Las especificaciones de dichas condiciones están definidas y garantizan el adecuado almacenamiento de insumos y materiales. Se observaron registros.

9.7 Cuentan con cuartos independientes y calificados para la ubicación de materias primas y productos (vacunas) que requieran de condiciones de cadena de frío para su conservación.

10. DOCUMENTACIÓN

10.1 La estructura documental está jerarquizada en Políticas corporativas, Manual de Calidad, Guías, procedimientos, formatos, entre otros documentos.

10.2 La administración y control de los documentos de la planta está bajo la responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y Responsable Sanitario en coordinación con la Jefatura de Cumplimiento de Calidad y Líder del proceso.

10.3 Se manejan documentos originales en medio magnético para todas las áreas de proceso y en algunos casos para consulta impresión física del documento como copia controlada.

10.4 Se tienen bajo norma la no circulación de documentos obsoletos y de los procedimientos desactualizados.

10.5 Se tiene establecido las autoridades de elaborar los documentos que integran el sistema de gestión de calidad, así como su revisor y aprobador, de igual forma se controla la distribución por cada documento operativo.

10.6 La capacitación de los procedimientos son realizadas por el experto del área y responsable del proceso.

10.7 Los formatos vinculados a los procedimientos se encuentran debidamente con la codificación del procedimiento vinculado.

10.8 Se tiene implementado los requisitos de cumplimiento del contenido, asignación de códigos, así como presentación, definiciones, alcance, referencias, bibliografía de los diferentes documentos tales como los procedimientos operativos de operación.

10.9 El Administrador del Sistema de Gestión de Calidad lleva Lista de Distribución y control que aseguran la no aplicación de documentos no actualizados en coordinación con el área usuario del documento.

10.10 La revisión de los procedimientos de operación se realiza cada 4 años.

10.11 Se encuentra implementado la asignación del número del lote bajo el encargo del área de la Gerencia de Planeación de la Producción, codificación que corresponde a 10 dígitos los cuales indican el año, días julianos y un consecutivo el cual es asignado por el sistema asegurando la no repetición del número.

10.12 Se contempla el control de cambios el cual se encuentra documentado.

10.13 Se establece el procedimiento de revisión del Batch record apoyado en profesionales Químicos Farmacéuticos Biólogos procesos que se efectúan a través del sistema BPCS.

10.14 Se tiene establecido el manejo y control de las CAPA´s así como su análisis, seguimiento y cierre con control directo por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad. Se observaron registros.

10.15 Se contempla el historial de cambios en los diferentes Procedimientos que conforman el sistema de Gestión Documental.

10.16 Se establecen contratos de prestación de servicios, los cuales fueron revisados de manera aleatoria, se tuvo a la vista contratos para las empresas externas que realizan la actividad de control de plagas e insectos y roedores así como la empresa que efectúa la disposición de los residuos provenientes de la planta y de los diferentes procesos. Dichos contratos establecen las condiciones de cumplimiento por cada una de las partes. **Sin embargo al revisar el Acuerdo de Calidad suscrito con el tercero (Quality Corporation S.A. de C.V.) quien realiza el análisis a la materia prima sulfametoxasol no se encontró oficializado. (producto Septrin).**

Anexo 11: "Listado Maestro de Procedimientos".

11. ASUNTOS REGULATORIOS

11.1 En la actualidad la compañía Glaxosmithkline a través de Glaxosmithkline S.A. realiza la importación de los diferentes productos y ha obtenido los correspondientes registros sanitarios en la modalidad de importar y vender para las formas farmacéuticas autorizadas mediante la Resolución 2007017679 del 16 de agosto de 2007. Se observaron de manera aleatoria algunos productos de las muestras de retención tales como: Ventilan con Registro Sanitario 2003M-005619R2; Zantac tabletas con Registro Sanitario 2005M006233 R2; Dolex suspensión con Registro Sanitario 2009M-0009297; Lamictal 200 mg con Registro Sanitario 2009M-012825R2; Beconase con Registro Sanitario 2011M-012425R2 los cuales se confirmaron con los Registros Sanitarios otorgados por el INVIMA, encontrándose acorde a lo establecido en el Decreto 677/1995 y se encontraron vigentes.

12. OPORTUNIDADES DE MEJORAMIENTO

OPORTUNIDADES DE MEJORA	VERIFICACIÓN
1. Garantizar la no contaminación cruzada por el posible uso de saldos de material de envase primario (PVC, PVDC, aluminio) en diferentes productos.	**CUMPLIDA**
2. Garantizar que el muestreo de todos los materiales de envase primario (PVC, PVDC, foil, frascos, etc.) se realice bajo la misma calidad de aire de las áreas de acondicionamiento primario.	**CUMPLIDA**
3. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto se evidenció que no se registran los datos en los formatos respectivos en el momento en que se ejecuta la actividad (despeje de línea área de dispensado sólidos 4 campaña sulfa/Trimetropim y verificación de limpieza del área de muestreo de materias primas)	**CUMPLIDA**
4. Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto se evidenció que en el año 2011 no se realizó el monitoreo de trazas luego de la limpieza de los productos seleccionados con la frecuencia establecida (dos veces por año).	**CUMPLIDA**
5. Implementar la determinación de trazas de los utensilios luego del muestreo y dispensación de materias primas de antibióticos no betalactámicos.	**CUMPLIDA**
6. Incluir en el procedimiento de manejo de quejas relacionadas con la calidad de los producto AGG09, lo referente a la investigación y análisis de los lotes relacionados con el lote objeto de la queja en cumplimiento con el numeral 6.5 del Informe 32 de la OMS.	**CUMPLIDA**
7. Garantizar el manejo adecuado (luz) de las materias primas fotosensibles	**CUMPLIDA**

	durante las diferentes etapas de fabricación.	
8.	Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto en el estudio realizado para determinar la vigencia de la limpieza de los equipos de fabricación no se verificó su mantenimiento de estado validado acorde con lo establecido en el reporte de 2006 y adicionalmente no se incluyeron los utensilios de dispensación, ni las mangueras empleadas para el trasvase de productos líquidos.	**CUMPLIDA**
9.	Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto la vigencia de la limpieza establecida en los procedimientos respectivos contempla 7 días, lo cual no corresponde con el tiempo de estudio realizado en la validación de vigencia de limpieza para equipos de producción (6 días).	**CUMPLIDA**
10.	Presentar el soporte de la realización de la prueba de apertura de puerta para la incubadora de 35°C del área de Microbiología	**CUMPLIDA**
11.	Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto para la corrida No.6164 del 15 de agosto de 2012 de esterilización de material contaminado el registro no refleja las condiciones validadas.	**CUMPLIDA**
12.	Ajustar el procedimiento de muestreo de materia prima en cuanto a las precauciones a tener con materias primas fotosensibles, cambios de guantes entre muestreos, lavado y esterilización de utensilios de muestreo.	**CUMPLIDA**
13.	Aclarar y tomar las acciones correctivas por cuanto se evidenció que no se realizaron las pruebas de promoción de crecimiento para los medios de cultivos: Agar Biggy lote interno 01 preparado el 10 de julio de 2012 y para el agar sal manitol lote 02 del 3 de julio de 2012.	**CUMPLIDA**
14.	Oficializar el Acuerdo de Calidad suscrito con el tercero Quality Corporation S.A. de C.V., quien realiza el análisis de la materia prima Sulfametoxazol.	**CUMPLIDA**
15.	Presentar los soportes de validación del ciclo de material contaminado del autoclave de microbiología en al menos tres corridas.	**CUMPLIDA**
16.	Presentar la calificación de la cabina de flujo laminar No. E1312042 del área de Microbiología.	**CUMPLIDA**
17.	Garantizar que el acondicionamiento secundario de productos biológicos y hormonas no sexuales, se realice en líneas independientes.	**CUMPLIDA**

Anexo 12: "Soporte de cumplimiento de oportunidades de mejoramiento"
Anexo 13: "Site Master File"

CONCEPTO TÉCNICO

Una vez evaluado el cumplimiento de los requerimientos previstos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS serie 823, Informe Técnico 32: Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos, adoptados por Resolución 03183 del 23 de Agosto de 1995, Decreto 549 de Marzo de 2001, la Guía de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción Farmacéutica adoptada por la Resolución 1087 de Julio de 2001, Resolución 3028 de Agosto de 2008 y Decreto 2086 de 2010 del Ministerio de la Protección Social, el grupo de inspección del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, adscrito al Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, conceptúa que **GLAXOSMITHKLINE MEXICO S.A. DE C.V. - PLANTA XOCHIMILCO,** ubicado en la Calzada México Xochimilco, Nro. 4900, Colonia San Lorenzo Huipulco, Delegación Tlalpan C.P. 14370, México D.F. - México, **CUMPLE** con las **BUENAS PRÁCTICAS DE**

MANUFACTURA FARMACÉUTICA, por lo tanto se **RENUEVA** el concepto técnico acogido mediante Resolución No. 2007017679 del 16 de agosto de 2007, para la fabricación de medicamentos con los principios activos y las formas farmacéuticas que se relacionan a continuación:

NO ESTERILES		
PRINCIPIOS ACTIVOS	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS	Líquidos	Suspensiones.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta. (incluyendo tabletas dispersables).
COMUNES	Líquidos	Soluciones y Suspensiones.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta (incluyendo tabletas dispersables).

Y para el ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO (CODIFICADO, ETIQUETADO, EMPAQUE) DE MEDICAMENTOS con los principios activos y las formas farmacéuticas que se relacionan a continuación:

NO ESTÉRILES		
PRINCIPIOS ACTIVOS	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
COMUNES	Líquidos	Suspensiones en aerosol.

ESTÉRILES		
PRINCIPIOS ACTIVOS	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
BIOLÓGICOS (VACUNAS VIVAS ATENUADAS Y VACUNAS INACTIVADAS)	Líquidos	Suspensiones de Pequeño Volumen.
	Sólidos	Polvos para Reconstituir en Viales.

NOTAS ACLARATORIAS:

1. COMUNES: Son principios activos no antibióticos (betalactámicos y no betalactámicos), no sustancias endocrinas de tipo sexual (andrógenos y estrógenos) y sus precursores, no hormonales no sexuales, no antineoplásicos, no inmunosupresores, no radio fármacos y no biológicos.
2. La fabricación de medicamentos con base en principios activos antibióticos no betalactámicos se realiza por campañas en áreas y equipos compartidos con productos comunes, estableciéndose procedimientos de limpieza validados y con determinación periódica de trazas para garantizar que no se presente contaminación cruzada.
3. El anterior concepto técnico, autoriza únicamente la fabricación y acondicionamiento secundario de los productos con los principios activos y las formas farmacéuticas antes descritas, incluyendo aquellos que requieren de cadena de frío.
4. Cualquier modificación que se efectúe en las condiciones evaluadas y certificadas durante la presente auditoría, 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.

Y se AMPLÍA EL CONCEPTO TÉCNICO para el **ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO** (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, termoencogido, colocación de insertos y/o sticker) de medicamentos estériles y no estériles con base en principios activos comunes, hormonas de tipo no sexual, antibióticos no betalactámicos y biológicos, incluyendo los que requieren y no requieren cadena de frío, en todas las formas farmacéuticas.

Por lo anterior, se consolida el concepto técnico, quedando de la siguiente manera:

Una vez evaluado el cumplimiento de los requerimientos previstos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS serie 823, Informe Técnico 32: Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos, adoptados por Resolución 03183 del 23 de Agosto de 1995, Decreto 549 de Marzo de 2001, la Guía de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción Farmacéutica adoptada por la Resolución 1087 de Julio de 2001, Resolución 3028 de Agosto de 2008 y Decreto 2086 de 2010 del Ministerio de la Protección Social, el grupo de inspección del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, adscrito al Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, conceptúa que **GLAXOSMITHKLINE MEXICO S.A. DE C.V. - PLANTA XOCHIMILCO,** ubicado en la Calzada México Xochimilco, Nro. 4900, Colonia San Lorenzo Huipulco, Delegación Tlalpan C.P. 14370, México D.F. - México, **CUMPLE** con las **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA,** para la fabricación de medicamentos con los principios activos y las formas farmacéuticas que se relacionan a continuación:

NO ESTERILES		
PRINCIPIOS ACTIVOS	**FORMAS FARMACÉUTICAS**	
ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS	Líquidos	Suspensiones.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta (incluyendo tabletas dispersables).
COMUNES	Líquidos	Soluciones y Suspensiones.
	Sólidos	Tabletas con y sin cubierta (incluyendo tabletas dispersables).

Y para el **ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO** (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, termoencogido, colocación de insertos y/o sticker) de medicamentos estériles y no estériles con base en principios activos comunes, hormonas de tipo no sexual, antibióticos no betalactámicos y biológicos, incluyendo los que requieren y no requieren cadena de frío, en todas las formas farmacéuticas.

NOTAS ACLARATORIAS:

1. COMUNES: Son principios activos no antibióticos (betalactámicos y no betalactámicos), no sustancias endocrinas de tipo sexual (andrógenos y estrógenos) y sus precursores, no hormonales no sexuales, no antineoplásicos, no inmunosupresores, no radio fármacos y no biológicos.
2. La fabricación de medicamentos con base en principios activos antibióticos no betalactámicos se realiza por campañas en áreas y equipos compartidos con productos comunes, estableciéndose procedimientos de limpieza validados y con determinación periódica de trazas para garantizar que no se presente contaminación cruzada.
3. El anterior concepto técnico, autoriza únicamente la fabricación y acondicionamiento secundario de los productos con los principios activos y las formas farmacéuticas antes descritas.
4. Cualquier modificación que se efectúe en las condiciones evaluadas y certificadas durante la

presente auditoría, 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.

La presente diligencia fue realizada por las suscritas profesionales, conforme a la normatividad sanitaria vigente y sin incurrir en extralimitación de funciones. Para constancia se lee y firma el día 03 de septiembre de 2012. Se deja original al interesado.

Por INVIMA:

DAISY M. MEZA DE ROA
Profesional Universitario, B.Q.

XIMENA ANDREA BARBOSA A.
Profesional Contratista Q.F

BETTY LILIANA INFANTE P.
Profesional Contratista, Q.F.

Se notifican por **GLAXOSMITHKLINE S.A. DE C.V.**

HUGO EMILIANO BELTRÁN BECERRIL
Director de Planta

GLORIA ESTHER SÁNCHEZ GARCÍA
Gerente de Aseguramiento de Calidad
y Responsable Sanitario

ADELINA DÍAZ NAVARRO
Líder de Laboratorio de Control de Calidad

YANIZA SANDOVAL PÉREZ
Jefe de Sistemas de Calidad

JAIME ZUÑIGA BRAVO
Gerente de Producción