

**VERSION PÚBLICA**

De conformidad al Art. 30 de Ley de Acceso a la Información Pública, se han eliminado la información confidencial y/o reservada de este documento

A04-PJ-01-ULR.HER01  
**ULR/237-DVA-2023**

**EN LA UNIDAD DE LITIGIOS REGULATORIOS DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS**, Santa Tecla, departamento de La Libertad, a las nueve horas con cinco minutos del día veinticinco de enero del año dos mil veinticuatro.

**I. VISTO EL SIGUIENTE ANTECEDENTE**

Resolución emitida a las nueve horas veinte minutos del día veintisiete de octubre del año dos mil veintitrés, mediante el cual se requirió a la sociedad [REDACTED], en su carácter de titular del establecimiento [REDACTED] que en el plazo de **diez días hábiles** se pronunciara sobre las medidas adoptadas o que adoptaría para subsanar los hallazgos que fueron evidenciados en la inspección realizada los días siete y ocho de septiembre del año dos mil veintitrés, y descritos en la resolución mencionada; además, se requirió a la Unidad de Inspección, Fiscalización y Buenas Prácticas – UIFBP– que suspendiera la realización de la inspección de seguimiento de verificación de las Buenas Prácticas que se tenía pendiente, a la espera que se diriman los hallazgos encontrados.

**II. POR RECIBIDO Y AGREGADO LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN**

-Escrito presentado en fecha [REDACTED], firmado por el licenciado [REDACTED] en su calidad de Apoderado General Administrativo y Judicial de [REDACTED], mediante el cual presentó los planes CAPA (Acciones Correctivas y Acciones Preventivas) en relación a lo solicitado en la resolución indicada en el apartado anterior.

-Memorándum con referencia UIFBP [REDACTED] de fecha quince de diciembre del dos mil veintitrés, emitido por la UIFBP, mediante el cual remitió el informe de verificación de los planes CAPA presentados.

**III. SOBRE PLANES CAPA**

Respecto a los planes CAPA la UIFBP ha establecido:

**Hallazgos relevantes.**

Los planes CAPA entregados por el establecimiento están elaborados conforme a su sistema documental, entre la información relevante que contiene está: un correlativo, información general de identificación del plan, descripción de la desviación observada, investigación de posibles causas, Plan de Acción, Seguimiento y verificación de la efectividad, así como cierre de la desviación.

A continuación, se presentan los comentarios pertinentes destacando para cada CAPA la desviación relacionada y comentario respecto a lo plasmado en el plan y la opinión respecto a la procedencia de implementación.

a) **CAPAs: manejo de materiales en almacenes (materias primas y productos rechazados)**

**Correlativo D-2023-0045:**

- El área de Descarte 1 se encuentra fuera de las bodegas, y está delimitada por una rejilla metálica y el techo es de lámina, observándose que es posible el ingreso de plagas a esta área, por no ser totalmente cerrada.
- Las condiciones de orden y limpieza al momento de la inspección eran deficientes en Descarte 1. Así mismo, dentro de esta área, se observó producto y materiales “por destruir”, sin embargo, según lo corroborado mediante las etiquetas de identificación, algunos contaban con fechas del año 2013 y 2022, a pesar de que, previamente se nos había manifestado que: “la frecuencia de destrucción de producto y material por destruir es mensual según procedimiento”.
- No fue posible verificar el inventario de esta bodega, ya que según lo indicado por los representantes del laboratorio: “no existe inventario de esta bodega”.

Comentario del plan:

Para la identificación de las causas se utilizó el diagrama de Ishikawa. Se verifican acciones que buscan solventar y prevenir la desviación entre las cuales destacan:

Trabajar en embalaje, ordenamiento de los productos y materiales que ya se encontraban en el área de descartes, levantamiento de listados para disposición final, establecer en el procedimiento la frecuencia de recolección y la forma, embalaje e identificación, capacitación al personal del nuevo procedimiento, incremento del presupuesto para la disposición final de desechos, así como también se menciona que se tendrá una nueva área de descartes (#3). Se considera que las acciones son acordes al hallazgo detectado y se acepta, y se podrá verificar en inspección de seguimiento, sin embargo, adicional a lo planteado en sus acciones correctivas, se debe incluir la evidencia de la disposición inmediata de los productos contenidos en la bodega de descartes 1, así como evidencia de la eliminación de dicha bodega. Así mismo, se informa a Laboratorios PAILL que No es procedente la creación de una nueva bodega de descartes, nombrada como #3.

**Correlativo D-2023-0046:**

- El área Descarte 2 es una bodega totalmente independiente a la anteriormente descrita, en condiciones de infraestructura adecuadas de orden, limpieza y ventilación con aire acondicionado, completamente cerrada, en donde se solicitó verificar el inventario de productos y materiales de la bodega, encontrándose producto y materia prima con etiqueta de identificación como Rechazado, sin embargo, no existe explicación del motivo por el cual a pesar de almacenarse en la misma productos y materiales Rechazados, se almacenan a condiciones de temperatura controlada con aire acondicionado.

#### Comentario del plan:

Según la documentación presentada, se sostiene que el área de descartes 2, se encuentra adecuada según las disposiciones de decreto 254 de la Ley General de Prevención de riesgos laborales, en cuanto a que en un área sin ventilación suficiente para la salud de los empleados. Por lo que, se considera que las acciones son acordes al hallazgo detectado y se acepta, y se podrá verificar en inspección de seguimiento, sin embargo, adicional a lo planteado en sus acciones correctivas, y a pesar del argumento presentado, por tratarse de un área dedicada para el almacenamiento de producto y material Rechazado, a esta deberán aplicar las mismas acciones de detalladas para el D-2023-0045, en cuanto a que se deberá presentar el listado de los productos y materiales almacenados en esta bodega, así como gestionar y documentar la destrucción inmediata de los mismos de manera oportuna y según procedimientos estándar.

#### Correlativo D-2023-0051:

- En el Área de Rechazo de la Bodega General, se observaron materias primas identificadas con estatus de aprobado y no con la etiqueta correspondiente al rechazo.
- Al verificar el registro de inventarios del sistema informático NAV de algunas de las materias primas ubicadas en el área de Rechazo de Bodega General, se constató que las materias primas “Irbesartan” del lote MP000621, con fecha de vencimiento 01/12/2022, y “Opadry” del lote MP004296, y con fecha de vencimiento 16/11/22, se encuentran con estatus de aprobación, a pesar de estar vencidas, ante esta situación, los representantes del laboratorio nos manifestaron que: “la materia prima se reanalizó para otorgar una nueva fecha de vencimiento, es decir, un año más”, sin embargo permanece en el área de Rechazos.
- Respecto al re análisis de materia prima, el cual usan de base para otorgar un año adicional de vida útil a la materia prima, y la cual ha sido utilizada para fines de análisis y fabricación, se constató que, únicamente se realiza un análisis contra especificaciones de cada materia prima. Según apartado 1080 de la USP “La fecha de caducidad y la fecha recomendada de reevaluación no deben ser informadas por un proveedor sin suficientes datos de estabilidad o de historia del producto para respaldar las fechas asignadas.” Por tanto, Laboratorios Paill debe demostrar que las nuevas fechas asignadas cumplen con los requisitos de estabilidad.

#### Comentario del plan:

Entre las acciones propuestas están: diseñar en sistema NAV políticas que generen recordatorios automáticos de historial y estatus de impresión de etiquetas, según cambio de estatus a aprobado, cuarentena o rechazo; los inspectores de muestreo de materias primas deberán genera informe de etiquetas colocadas mensualmente, que detalle aprobados, rechazados y cambios por re test; actualizar el procedimiento para la aprobación y rechazo de materias primas, procedimiento para asignar fecha de reevaluación a materias primas, y revisión del capítulo 1080 de la USP.

En cuanto a la revisión del capítulo 1080 se ha presentado un correo electrónico de fecha 03/11/2023 en el cual la Gerencia de USP para México y América Central da respuesta a Paill acerca de la consulta de si es el laboratorio fabricante o el proveedor el responsable de ejecutar una reevaluación o re análisis, y la respuesta proporcionada fue: *"el capítulo <1080> es un capítulo informativo. Brinda orientación de buenas prácticas a los usuarios. En este sentido, las pruebas de un re análisis es responsabilidad del proveedor y no de los usuarios..."*

11

Por tanto, considerando que la regulación vigente de Buenas Prácticas de Manufactura, el RTCA 11.03.42:07 numeral 10.2.6 de carácter crítico y de obligatorio cumplimiento en El Salvador, establece *"10.2.6 Sólo podrán utilizarse las materias primas aprobadas por el departamento de control de calidad y que no hayan expirado"*. Vuelve el capítulo <1080> aplicable, en el cual se indica el punto 6.3: *"La fecha de caducidad de un excipiente no puede extenderse. La fecha de reevaluación para un excipiente es la fecha indicada por el proveedor después de la cual se debe reevaluar el excipiente para asegurar el cumplimiento continuo con las especificaciones adecuadas. Se puede extender una fecha de reevaluación del excipiente basándose en un análisis apropiado. La reevaluación del excipiente puede incluir la inspección física y/o el análisis químico, físico o microbiológico apropiado"*. De lo anterior puede indicarse que Laboratorios PAILL deberá ejecutar acciones que permitan garantizar que no se utiliza materia prima con estatus de vencida o bien, garantizar que el proveedor de las mismas sea capaz de proporcionar certificados de análisis en los cuales se extienda el tiempo de uso del material, conforme a lo definido en el ítem 6.4 del capítulo <1080>: *"6.4 Fecha de Reanálisis: Si el proveedor de un*

*excipiente efectúa una reevaluación (según se indica en 6.3 Fecha de Caducidad y Fecha Recomendada de Reevaluación) y los resultados son usados por el proveedor para extender el tiempo de uso del material, entonces la fecha de reanálisis se debe informar también, de preferencia en el Certificado de Análisis, aunque son aceptables medios de comunicación alternativos. Las pruebas específicas que se utilizaron en el re análisis se deben identificar claramente e informar los resultados obtenidos después de éste. Después del re análisis, también se debe informar en el Certificado de Análisis una nueva fecha recomendada de reevaluación"*

Se considera que las acciones son acordes al hallazgo detectado y se acepta con la condición mencionada anteriormente, y se podrá verificar en inspección de seguimiento, sin embargo, adicional a lo planteado en sus acciones correctivas, se debe incluir el nombramiento de los responsables del Departamento de Garantía de Calidad que serán los responsables de la verificación de los informes de etiquetas colocadas mensualmente que se indican en la acciones correctivas, así como detallar la prohibición del uso de materia prima caducada, a menos que se cuente con evidencia de sus proveedores de su reevaluación

**Correlativo D-2023-0052:**

En la Bodega General, se verificó que la materia prima Aspartato de L-Arginina del lote MP005513, se encuentra ubicada en el área de materia prima aprobada, sin embargo, en el registro de inventario del sistema informático NAV, el estatus de esta materia primas es de “Cuarentena” y en espera de análisis por parte del área de control de calidad.

Comentarios del plan: Para la identificación de las causas se utilizó el diagrama de Ishikawa. Se verifican acciones correctivas encaminadas a solventar la desviación sin embargo no se ha realizado una investigación de la causa raíz que permita disminuir el riesgo de reincidencia de las observaciones y tomar acciones que permitan la prevención de esta. Por tanto, se considera que la acción debe de ampliarse conforme al hallazgo detectado, aceptándose lo propuesto en esta ocasión, debiendo ejecutar los ajustes necesarios y que se han descrito.

**b) CAPAs instalaciones v procesos de control de calidad**

**Correlativo D-2023-0049**

Desviación observada: se verificaron los registros relacionados a los análisis de control de calidad fisicoquímicos del producto Amantadina cápsula, lote 0032077, fabricado en enero 2023 y se constató que al ser analizado como producto terminado no cumplió con su porcentaje de contenido de principio activo por lo que se levantó una investigación de resultado de fuera de especificación por parte del laboratorio, donde la conclusión que la falla está en la metodología de análisis, misma que se verifica con un estándar USP, al cual no se le puede dar trazabilidad en las hojas de trabajo y cromatogramas por lo que el área de IyD realiza una investigación de la causa y determina que la falla corresponde al uso de filtro, haciéndose notar que el lote del problema 0032077 no fue incluido en la investigación, siendo los incluidos en el estudio los siguientes: 0033709, 0033710, 0027499.

Comentarios del plan: Con respecto al análisis sobre las posibles causas de incumplimiento al hallazgo, se adjudica a que el personal no registra adecuadamente en las hojas de trabajo correspondiente al control de calidad fisico químico. Sin embargo, no se establece dentro de las acciones la relacionada con las capacitaciones al personal en los temas de Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas de Documentación, aceptándose lo propuesto en esta ocasión, debiendo ejecutar los ajustes necesarios y que se han descrito

**Correlativo D-2023-0050**

Desviación observada: se verificó que se mantienen las condiciones de infraestructura del laboratorio de microbiología que se documentaron como no conformidades en la inspección de Buenas Prácticas de Manufactura completa efectuada en mayo de dos mil veintidós.

Comentarios del plan: se presenta cotización N° 2011-270 con la empresa control aires. S.A de C.V que describe la adquisición de sistemas de aire acondicionado para las áreas externas a la planta de fabricación de productos estériles y no estériles, además se presenta documento denominado remodelación área de microbiología (instalación de manejadora de aire e intervención de obra gris) el cual se puede verificar que lleva un avance de 61.50%, se acepta la acción debiéndose continuar con el proceso instalación de los equipos.

**Correlativo D-2023-0053**

Desviación observada: Las incubadoras para los diferentes microorganismos a evaluar, están ubicadas en las mismas áreas sin delimitar, y en ese mismo lugar se colocan las muestras contaminadas de las pruebas de promoción y crecimiento, asimismo las muestras rutinarias de los análisis.

Comentarios del plan: describen dos acciones a realizar, a) delimitar las incubadoras mediante rótulos visibles que permitan una distribución de las muestras contaminadas y no contaminadas b) incluir en el procedimiento de operación y limpieza de las incubadoras de microbiología PEO-M-6.4-08 la distribución de la carga para las muestras contaminadas y no contaminadas. Sin embargo, no se incluyen dentro de las evidencias las capacitaciones al personal brindadas a raíz del hallazgo, aceptándose lo propuesto en esta ocasión, debiendo ejecutar los ajustes necesarios y que se han descrito

**Correlativo D-2023-0054**

Desviación observada: No se cuenta con registros individuales que demuestre trazabilidad a cada una de las muestras no estériles a ser analizadas, según se verificó en la bitácora “resultados del examen microbiológico de productos no estériles”

Comentarios del plan: no se adjunta las evidencias relacionadas a la elaboración de un procedimiento de ingreso y manejo de muestras para análisis microbiológicos, además no se cuenta con ninguna acción relacionada con la capacitación al personal sobre el hallazgo documentado, aceptándose lo propuesto en esta ocasión, debiendo ejecutar los ajustes necesarios y que se han descrito.

**Correlativo D-2023-0055**

Desviación observada: Al verificar los registros de los pesos obtenidos para las muestras según bitácora código RPEO-M-6.3-03/1 de fecha agosto 2023 se constató que no se llevan registros de los pesos individuales.

Comentarios del plan: Se cuenta con la inclusión de la nueva bitácora para el registro de las actividades de pesado correspondiente al procedimiento RPEO-M-6.4-67/1 vigente a partir de septiembre de 2023, además se cuenta con la lista de control de difusión del documento al personal del área. Se acepta la acción propuesta debiéndose ejecutar y se verificará evidencia posteriormente.

**Correlativo D-2023-0056**

Desviación observada: Se verificaron las mezclas sudagrip correspondientes a los lotes: 0034135, 0034137, 0034141, 0034275, 0034138, 0034139, 0034140, 0034134, 00343 y al confrontar la bitácora del examen microbiológico de productos no estériles, se pudieron constatar los valores de recuentos de hongos y levaduras con los resultados de 20 UFC/g para el lote 0034135 y 60 UFC/g para el lote 0034137, sin embargo, al analizar el producto terminado correspondiente a la fabricación de esas mezclas los valores fueron de 0 UFC/g para ambos lotes reasignados a 0034787 y 0034794 respectivamente verificándose una reducción significativa de la biocarga.

Comentarios del plan: Dentro de análisis es necesario que establezcan límites de alerta y de acción para la biocarga de graneles maquilados por otros laboratorios. No se detalla la metodología para la calificación del proveedor de servicio de maquila, aceptándose lo propuesto en esta ocasión, debiendo ejecutar los ajustes necesarios y que se han descrito

**Correlativo D-2023-0057**

Desviación observada: No se presentó procedimiento de planificación de productos denominado “mezcla sudagrip” correspondientes a lotes 0034041, 0034039, 0034040, provenientes de la maquila de laboratorios ARSAL.

Comentarios del plan: Se debe de demostrar la difusión de la actualización de los documentos PO-4-PLAN-01 y PGP-9.0, por lo que se acepta la acción y se verificará evidencia posteriormente.

c) **CAPAs sistema informático para la liberación de productos**

**Correlativo D-2023-0047**

Desviación observada: *No se cuenta con respaldo concreto de los permisos existentes para cada usuario (liberación/bloqueo de materiales), que sea de fácil acceso o verificación y que haya trazabilidad de los cambios efectuados a los permisos de cada usuario (bajas/altas).*

Comentario del plan:

Para la identificación de las causas se utilizó el diagrama de Ishikawa. Se verifican acciones que sí están encaminadas a solventar y prevenir la desviación entre las cuales destacan: ajusten en el sistema NAV para la trazabilidad de usuarios, actualizaciones en procedimientos y registros para la correcta documentación de los usuarios y sus permisos en el sistema NAV, verificaciones en el impacto de la validación del sistema informático tras las modificaciones efectuadas, capacitación del personal involucrado y creación de catálogos de perfiles. Esta última actividad permitirá la fácil verificación de los permisos existentes e historial durante un proceso de inspección. Se considera que el plan es acorde al hallazgo detectado, se acepta y se podrá verificar en inspección de seguimiento.

**Correlativo D-2023-0048**

Desviación observada: *La justificación de la liberación, no puede ser fácilmente verificada y no cuenta con suficiente detalle, referencia a fin de justificar los cambios de estatus efectuado en aquellos productos que se encuentren bloqueados, el sistema debería forzar la documentación y poderse realizar audit trial de esta información.*

Comentario del plan:

Para la identificación de las causas se utilizó el diagrama de Ishikawa. Se verifican acciones que sí están encaminadas a solventar y prevenir la desviación entre las cuales destacan: actualización de procedimiento de liberación del producto al mercado, difusión, verificación del impacto en la validación del sistema informático y actualización del formato de reporte del historial de cambios del lote para que se incluya la información de la casilla de comentarios. Se considera que el plan es acorde al hallazgo detectado, se acepta y se podrá verificar en inspección de seguimiento, no obstante, se deberá tener similar consideración para cualquier material crítico (materias primas, por ejemplo) que se lleve de la misma forma en el sistema NAV y que sufra algún cambio en su estatus similar al de producto terminado.

Por lo anterior la UIFBP concluyó que los planes presentados eran aceptados, sin embargo, se deberá completar la información correspondiente a las observaciones derivadas de cada uno de los correlativos de las acciones CAPA, verificando su efectividad y posteriormente su cierre definitivo, lo cual será verificado en las inspecciones de seguimiento que se realicen, por lo tanto no se le requerirá a ■ que presente nuevamente las acciones CAPA pero sí que se tome en consideración cada una de las acciones generadas y las actualice para su correcta aplicación.

**IV. RESOLUCIÓN**

En virtud de las consideraciones expuestas, y con base a lo establecido en los artículos 65, 69, 86 parte final y 246 de la Constitución de la República; 1, 2, 3, 4, 6 letra c) de la Ley de Medicamentos, esta Unidad **RESUELVE:**

- a) **Tener por cumplido** el requerimiento realizado a la sociedad [REDACTED], en su carácter de titular de [REDACTED] en la resolución de las nueve horas veinte minutos del día veintisiete de octubre del año dos mil veintitrés; y por tanto, habiéndose dirimido los hallazgos encontrados es procedente se realice la inspección de seguimiento de verificación de las Buenas Prácticas correspondiente.
- b) **Se autoriza** a la Unidad de Inspección, Fiscalización y Buenas Prácticas a realizar la inspección de seguimiento de verificación de las Buenas Prácticas correspondiente, con especial énfasis en los aspectos conocidos en este procedimiento administrativo.
- c) **Archívese** el presente expediente administrativo.
- d) **Notifíquese.** -

.....  
.....  
....."ILEGIBLE"....."PRONUNCIADO POR EL JEFE DE LA  
UNIDAD DE LITIGIOS REGULATORIOS QUE LO  
SUSCRIBE".....  
....."RUBRICADAS".....  
.....