

1. OBJETIVO

Establecer las pautas (el procedimiento) para realizar las visitas de certificación o ampliación de Buenas Prácticas de Elaboración para los establecimientos que deseen realizar preparaciones magistrales a base de Cannabis.

2. ALCANCE

Esta guía aplica para aquellos establecimientos interesados en ampliar la certificación en Buenas Prácticas de Elaboración para realizar preparaciones magistrales a base de Cannabis o certificarse en BPE para este propósito.

3. NORMATIVIDAD

- Ley 1787 de 2016 “Por medio de la cual se reglamenta el Acto Legislativo 02 de 2009.”
- Decreto 549 del 2001, “Por el cual se establece el procedimiento para la obtención del Certificado de Cumplimiento de la Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos que se importen o produzcan en el país”.
- Decreto 780 del 2016, “capítulo 10 Droguerías y Servicio Farmacéutico”
- Decreto 780 de 2016, Título 11, modificado por el artículo 1 del Decreto 613 del 2017, “Capítulo 3 Productos que contengan derivados de cannabis con fines médicos y su distribución a nivel nacional”
- Resolución 2892 de 2017 “Por medio de la cual se expide reglamentación técnica asociada al otorgamiento de la licencia para la producción y fabricación de derivados de Cannabis.”
- Resolución 1403 del 2007 “por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones”.
- Resolución 444 del 2008 “por la cual se adopta el instrumento de verificación de cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración de preparaciones magistrales y se dictan otras disposiciones”

4. DEFINICIONES

Cannabis: Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe¹.

Cannabis psicoactivo: Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) es igual o superior al 1% en peso seco².

Cannabis no psicoactivo: La planta, sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) es inferior a 1% en peso seco.³

Derivados de cannabis psicoactivo: Aceites, resina, tintura, extractos y preparados obtenidos a partir del cannabis, cuyo contenido de THC iguala o supera el uno por ciento (1%) en peso seco⁴.

¹ Decreto 780 de 2016, artículo 2.8.11.1.3

² ibídem

³ ibídem

⁴ ibídem

Derivados de cannabis no psicoactivo: Aceites, resina, tintura, extractos y preparados obtenidos a partir del cannabis, cuyo contenido de THC es inferior al 1% en peso seco.⁵

Estabilidad: Aptitud de un principio activo o de un medicamento, de mantener en el tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física.⁶

Farmacovigilancia: Es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos.⁷

Forma farmacéutica: La disposición individualizada a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Es la presentación final de un producto, definida de acuerdo a su forma farmacéutica y grado de esterilidad.⁸

Indicaciones: Estados patológicos o padecimientos a los que se aplica un medicamento.⁹

Interacciones: Influencia de un medicamento, alimento u otra sustancia sobre el comportamiento o la eficacia de otro medicamento.¹⁰

Materia prima: Sustancia activa o inactiva que se emplea en la elaboración de productos farmacéuticos que puede permanecer inalterada, sufrir transformaciones o ser eliminada en el proceso. Se excluyen los materiales de empaque y envase.¹¹

Medicamento: Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.¹²

Preparación magistral: Es el preparado o producto farmacéutico para atender una prescripción médica, de un paciente individual, que requiere de algún tipo de intervención técnica de variada complejidad.¹³

Producto terminado para uso nacional: Se considera producto terminado a aquella preparación obtenida a partir de un derivado de cannabis, que vaya a ser comercializado o distribuido como un producto de consumo humano o veterinario. En caso de ser un producto terminado con cannabis psicoactivo sólo podrá tener fines médicos, y en el caso de productos terminados con cannabis no psicoactivo no hay restricciones de uso. Al ser un producto terminado pierde su naturaleza de materia prima y debe contar con el registro sanitario o la preparación magistral ser elaborada en establecimiento que cuente con Certificación de Buenas Prácticas de Elaboración (BPE) otorgada por el INVIMA, de tal forma que se garantice su calidad, seguridad y eficacia.¹⁴

⁵ ibídem

⁶ Decreto 677 de 1995, artículo 2.

⁷ Resolución 1403 de 2007. Capítulo I numeral 2 Definiciones.

⁸ ibídem

⁹ ibídem


¹⁰ ibídem

¹¹ ibídem

¹² Decreto 677 de 1995, artículo 2.

¹³ artículo 2.5.3.10.3 del Decreto Único Reglamentario 780 de 2016

¹⁴ Decreto 780 de 2016. Artículo 2.8.11.3.2.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORIAS Y CERTIFICACIONES		
	GUÍA PARA LAS VISITAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN DE PREPARACIONES MAGISTRALES A BASE DE CANNABIS			
	Código: ASS-AYC-GU017	Versión: 00	Fecha de Emisión: 25/10/2019	Página 3 de 6

Seguridad: Es la característica de un medicamento según la cual puede usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es una característica relativa.¹⁵

Trazabilidad: Capacidad para seguir la historia, la aplicación o localización de todo aquello que está en consideración en un medicamento, especialmente lo relacionado con el origen de los materiales, el proceso de elaboración y la localización del producto después de salir del sitio de elaboración.¹⁶

Uso adecuado de medicamentos: Es el proceso continuo, estructurado y diseñado por el Estado, que será desarrollado e implementado por cada institución, y que busca asegurar que los medicamentos sean usados de manera apropiada, segura y efectiva¹⁷.

5. REQUISITOS GENERALES

PROCEDIMIENTO PARA SOLICITAR LA VISITA DE CERTIFICACIÓN.

a) La entidad verificará que el solicitante cumpla con:

- ✓ Estar inscrito en la Cámara de Comercio como persona jurídica o persona natural en los casos que aplique.
- ✓ Poder general o especial en lo casos que la solicitud no la haga directamente el representante legal de la sociedad solicitante.

b) Documentos:

- ✓ Formato solicitud de trámites (visitas, certificaciones y certificados), código: [ASS-AYC-FM033](#)
- ✓ Formato Lista de Verificación de Notificación de Cambio de las Condiciones Certificadas por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, código [ASS-AYC-FM047](#).
- ✓ Recibo de consignación o comprobante de pago electrónico: 1 Copia(s) al carbón, en caso de transferencia electrónica el certificado emitido por el área de tesorería del INVIMA
- ✓ Vínculo del Director Técnico (Q.F.) con la empresa.
- ✓ Instrumento de Verificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración de preparaciones magistrales, acogido mediante Resolución 0444 de 2008 debidamente diligenciada.

GENERALIDADES DE LA AMPLIACIÓN Y CERTIFICACIÓN DE BPE – CANNABIS

- Las preparaciones magistrales provenientes de cannabis, solo serán aceptables para formas farmacéuticas No Estériles.
- El concepto de Buenas Prácticas de Elaboración se dará de manera específica por forma farmacéutica acorde a productos No estériles. Ejemplo: Líquidos (soluciones, suspensiones y emulsiones), Semisólidos (Cremas, Ungüentos, Geles, óvulos, supositorios), Sólidos (capsulas, tabletas, polvos).

¹⁵Decreto 677 de 1995, artículo 2.

¹⁶ Resolución 1403 de 2007. Capítulo I numeral 2 Definiciones.

¹⁷ artículo 2.5.3.10.3 del Decreto Único Reglamentario 780 de 2016

GUÍA PARA LAS VISITAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN DE PREPARACIONES MAGISTRALES A BASE DE CANNABIS

Código: ASS-AYC-GU017

Versión: 00

Fecha de Emisión: 25/10/2019

Página 4 de 6

- Se emitirá resolución que otorgue la Certificación de cumplimiento de BPE que incluya la elaboración de magistrales a base de cannabis, dando cumplimiento además a lo establecido en el Decreto 780 de 2016, Resolución 1403 de 2007, Resolución 444 de 2008.
- La materia prima para las preparaciones magistrales sólo puede ser proveída por personas naturales o jurídicas que tengan licencia de fabricación de derivados de cannabis en modalidad de uso nacional y hayan sido fabricados en Colombia, en el marco de los cupos otorgados para cannabis psicoactivo ó licencia de cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo en la modalidad de fabricación de derivados. La cual debe contar con el respectivo certificado de control de calidad por cada lote.
- Las preparaciones magistrales deben realizarse por paciente bajo formula médica y será de dispensación inmediata, en ningún caso se aceptará elaboración de magistrales sin la formula médica. No se consideran preparaciones magistrales cuándo no se elaboran para un paciente individual, que requiere de algún tipo de intervención técnica de variada complejidad. En razón de lo anterior mantener un stock (Conjunto de mercancías o productos que se tienen almacenados en espera de su venta o comercialización) previamente elaborado contradice el concepto de preparación magistral.
- Todas las personas naturales o jurídicas que elaboren preparaciones magistrales a base de cannabis inscritas ante la UAE, Fondo Nacional de Estupeficientes o en los Fondos Rotatorios de Estupeficientes de las secretarías, institutos o direcciones departamentales de salud, deberán llevar una base de datos en forma manual o sistematizada donde se registren todos los movimientos en los que intervengan sustancias sometidas a fiscalización y/o medicamentos que las contengan y serán objeto de auditoría por parte de los funcionarios delegados por la UAE, Fondo Nacional de Estupeficientes o por los Fondos Rotatorios de Estupeficientes, en forma periódica. Lo anterior, en el marco de lo establecido en la resolución 1478 de 2006, artículo 48.

¿Qué se requiere de estos magistrales?:

- Que exista evidencia de uso en estudios publicados de las preparaciones con derivados de Cannabis y sus respectivas concentraciones de metabolitos asociados con el efecto terapéutico y una posología. En condiciones diferentes a las aquí mencionadas, las preparaciones magistrales con derivados de cannabis deberán dar cumplimiento a la normatividad vigente para estudios clínicos.
- Protocolos de elaboración de la preparación magistral y control de calidad (tanto para aprobación de la materia prima como para producto terminado).
- Los derivados de Cannabis psicoactivo que sean empleados como materia prima para la elaboración de las preparaciones magistrales, deben haber sido obtenidos en ejercicio de un cupo aprobado bajo la licencia de fabricación de derivados y contar con código de concepto favorable por parte del FNE, de conformidad con el artículo 27 de la Resolución 2892 de 2017.
- Los derivados de cannabis no psicoactivo que sean empleados como materia prima para la elaboración de preparaciones magistrales deben provenir de licenciatarios de cultivo de cannabis no psicoactivo.
- Cannabis psicoactivo: El establecimiento que elabore preparaciones magistrales a partir de derivados de Cannabis no requiere licencia de fabricación de derivados de cannabis a menos que procese las flores de

Cannabis para obtención de derivados caso en el cual deberá sujetarse a las disposiciones normativas de la licencia.

- Cannabis no psicoactivo: El establecimiento que elabore preparaciones magistrales a partir de derivados de Cannabis no psicoactivo no requiere licencia de cultivo a menos que produzca las flores de Cannabis no psicoactivo para la obtención de los derivados caso en el cual deberá sujetarse a las disposiciones normativas de la licencia. obtención de derivados caso en el cual deberá sujetarse a las disposiciones normativas de la licencia.

PUNTOS A VERIFICAR EN LAS VISITAS DE AMPLIACIÓN y CERTIFICACIÓN DE BPE.

Durante la visita de ampliación se seguirá lo establecido en las Resoluciones 1403 del 2007 y 444 del 2008 y farmacopeas vigentes, adicional a la normatividad citada en el numeral 3 de esta guía, para garantizar la calidad de los magistrales que se elaboren, el Invima podrá solicitar los siguientes soportes:

- Certificado de calidad del extracto o materia prima de Cannabis del proveedor.
- Materias Primas (Derivados de cannabis y demás excipientes): El establecimiento interesado en la certificación o en la ampliación deberá garantizar que las materias primas cumplen con las especificaciones y demás disposiciones en cuanto a: Identificación y concentraciones de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN), además de lo reglamentario según farmacopeas oficiales para extractos botánicos empleados en preparaciones farmacéuticas.
- El certificado del proveedor debe garantizar el desarrollo de la totalidad de las pruebas anteriormente mencionadas. Para el producto terminado (Preparación Magistral) se debe contar con el soporte respectivo para asignar la fecha de uso límite del preparado magistral en las diferentes formulaciones y envases que seleccione. Esto incluye estudios reales en diferentes tiempos según la fecha límite de uso asignado y/o soporte bibliográfico de estabilidad de formulaciones análogas.
- Para el producto final se deberán realizar los análisis de: Identificación y determinación de las concentraciones de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN) para determinar la posología como lo indica el parágrafo 1 del artículo 2.8.11.3.1 del Decreto 780 de 2016, así como las pruebas propias para cada forma farmacéutica indicadas en las farmacopea Americana - USP (capítulo 1163). Se podrá espaciar la frecuencia de análisis del producto terminado siempre y cuando se lleve un registro histórico de análisis de control de calidad y cumplimiento de especificaciones, en este caso los proveedores de derivados de cannabis y de servicios de control de calidad deben estar calificados por quien elabora la preparación magistral incluyendo auditorías in situ y se establezca la confiabilidad de dichos análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas.

En caso que, se presente resultados no conformes, se deberán tomar medidas correctivas y volver a análisis riguroso de tal manera que se garantice la calidad del producto terminado.

- Con el fin de realizar la cuantificación de metabolitos en el producto magistral, se deberá contar con la respectiva validación de la metodología analítica que soporten dichos análisis.
- Deben contar con utensilios exclusivos dedicados para estas preparaciones, los equipos y las áreas de magistrales pueden ser compartidas con magistrales de medicamentos y realizarse por campaña siempre que se cumplan los procedimientos de limpieza validados.

- Durante la auditoria se retará el proceso de producción por cada una de las formas farmacéuticas objeto de certificación.

Ejemplo del concepto para magistrales de cannabis:

NO ESTÉRILES	
PROCESO O ACTIVIDAD	FORMAS FARMACEUTICAS
<i>Preparaciones Magistrales (Derivados de Cannabis)</i>	<i>Líquidos (soluciones, suspensiones, emulsiones), Semisólidos (Cremas, Ungüentos, Geles, óvulos, supositorios), Sólidos (capsulas, tabletas, pólvos).Otros acorde a la resolución 3028 de 2008 para productos no estériles</i>

Nota Aclaratoria:

*Cualquier modificación que se haga en las condiciones evaluadas y certificadas durante la presente auditoria, respecto a equipos, áreas, procesos productivos, personal técnico principal, **proveedores de extractos de cannabis** o de las empresas con las que se contrató la realización de actividades críticas de producción y control de calidad, deberán ser notificadas al INVIMA con el fin de que éste evalúe y verifique si se requiere una visita de ampliación o verificación del concepto técnico emitido, de acuerdo con las disposiciones de la Normatividad Sanitaria correspondiente, so pena de las acciones a que haya lugar.*

- Si se cambia el proveedor de extractos de cannabis se debe informar al Invima junto con las licencias de autorización para que se verifique si requiere o no visita de ampliación.