

## 1. OBJETIVO

Establecer los lineamientos de las variaciones críticas de las condiciones certificadas, con el fin de precisar cuándo aplica una solicitud de ampliación de certificación en Buenas Prácticas (BPX)

## 2. ALCANCE

Aplica a los establecimientos que realicen actividades y/o procesos relacionados con alguna de las etapas del proceso productivo de medicamentos de síntesis química, biológicos, biotecnológicos, radiofármacos, antivenenos, homeopáticos, gases medicinales, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios, que se comercialicen en Colombia, ubicados en el territorio nacional o fuera de él, que requieran certificación en Buenas Prácticas (BPX), los laboratorios que realicen análisis de control de calidad de medicamentos, bien sea que pertenezcan al laboratorio fabricante o sean laboratorios externos que presten servicios de análisis de control de calidad, ubicados en el territorio nacional o fuera de él, que requieran certificación en Buenas Prácticas de Laboratorio – BPL, los servicios y establecimientos farmacéuticos que realicen actividades de adecuación y ajuste de concentración de dosis, preparación de nutriciones parenterales, preparaciones magistrales, reempaque y reenvase de medicamentos, que requieran certificación en Buenas Prácticas de Elaboración, las radiofarmacias que realicen actividades con radiofármacos o radionúclidos, juegos de reactivos, generadores, radiomarcación de muestras autólogas precursores, producción de radiofármacos con isótopos provenientes de aceleradores (ciclotrones), síntesis de radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones (PET), marcación o síntesis de radiofármacos para terapia, para uso humano con fines médicos para ser administrados a pacientes de un servicio de medicina nuclear habilitado, que requieran certificación en Buenas Prácticas de Elaboración de Radiofármacos- BPER.

## 3. APLICABILIDAD

Para las solicitudes de ampliación a los certificados de cumplimiento de las Buenas Prácticas, se tendrá en cuenta lo siguiente:

- Para los laboratorios certificados con el cumplimiento de las Buenas prácticas de Manufactura, la autorización de nuevas áreas de manufactura, procesos de producción, forma farmacéutica, y/o tipo de producto o productos, requerirá de la respectiva certificación.
- Para las Buenas Prácticas de Elaboración - BPE o Buenas Prácticas de Elaboración de radiofármacos - BPER, la autorización de nuevos procesos de elaboración, adecuación o preparación, forma farmacéutica, según aplique, requerirá de la respectiva certificación.
- Para los laboratorios de control de calidad certificados en Buenas Prácticas de Laboratorio - BPL, la autorización de nuevos: métodos de análisis y técnicas analíticas (físicoquímicos y microbiológicos), áreas de análisis (siendo notificadas previamente, para la revisión del alcance técnico y aplicabilidad o no de visita de ampliación) o ensayos y/o estudios a desarrollar, que no fueron autorizados en la anterior certificación, requerirán de una visita de ampliación para su certificación.

Esta guía contendrá ejemplos relacionados a una solicitud de ampliación, basados en la normatividad sanitaria vigente para cada una de las certificaciones en Buenas Prácticas (BPX)

## 4. NORMATIVIDAD APLICABLE

- **Decreto 334 de 2022 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por el cual se establecen disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos; de información y publicidad de medicamentos y productos fitoterapéuticos; de adopción de medidas para garantizar el abastecimiento de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y biológicos; y se dictan otras relacionadas con estos productos*”
- **Decreto 335 de 2022 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por el cual se establece el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las buenas prácticas de elaboración, laboratorio y manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA*”
- **Requisitos técnicos específicos respecto a cada una de las certificaciones de Buenas Prácticas:**
- Resolución 03183 de 1995 por la cual se adopta el manual de Buenas Prácticas de Manufactura, Serie de Informes Técnicos de la OMS Serie 823, Informe Técnico 32: Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos y mediante Resolución 1160 de abril de 2016 “por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura” se acogieron los informes 37 y 45 de la OMS.
- Resolución 3131 de 1998 por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales Vigentes, Decreto 2266 del 15 de Julio de 2004 por el cual se reglamentan los regímenes de registros sanitarios, y de vigilancia y control sanitario y publicidad de los productos fitoterapéuticos, Decreto 3553 del 2004 por el cual se modifica el Decreto 2266 de 2004 y se dictan otras disposiciones; y la Resolución 5107 del 29 de diciembre de 2005 por la cual se adopta el Instrumento de Verificación de Cumplimiento de Condiciones Sanitarias para los Laboratorios que elaboren Productos Fitoterapéuticos.

- Decreto 3554 de 2004 por el cual se regula el régimen de registro sanitario, vigilancia y control sanitario de los medicamentos homeopáticos para uso humano y se dictan otras disposiciones, Decreto 1861 de 2006 por el cual se modifica y adiciona el Decreto 3554 de 2004 y se dictan otras disposiciones, Decreto 4858 de 2007 por el cual se modifica el artículo 26 del Decreto 1861 de 2006; y la Resolución 3665 de 2009 por la cual se adopta la Guía de Verificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos y se dictan otras disposiciones.
- Resolución 1403 de 2007 por el cual se determina el modelo de Gestión del el Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones y Resolución 0444 de 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.
- Decreto 3249 de 2006 por el cual se reglamenta la fabricación, comercialización, envase, rotulado o etiquetado, régimen de registro sanitario, de control de calidad, de vigilancia sanitaria y control sanitario de los suplementos dietarios, se dictan otras disposiciones y se deroga el Decreto 36360 de 2005 y mediante la Resolución 2015 de 2011 por la cual se expide la guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura en Plantas o Fabricas de Alimentos que fabriquen, acondicionen o semielaboren Suplementos Dietarios y se dictan otras disposiciones.
- Resolución 04410 del 17 de noviembre de 2009 por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales y mediante Resolución 2011012580 de 2011 por la cual se adopta la guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura que deben cumplir los Gases Medicinales en los procesos de fabricación, llenado, control de calidad, distribución y comercialización.
- Resolución 3619 del 17 de septiembre de 2013 por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, se establece la Guía de Evaluación y se dictan otras disposiciones, se adoptó la Serie de Informes Técnicos de la OMS Serie 957 de 2010, Informe Técnico 44, anexo 1, Documento Técnico Nro. 6 Titulado Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos.
- Resolución 5402 de 2015 por el cual se expide el manual y el instrumento de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Biológicos.
- Resolución 4245 de 19 octubre de 2015 por la cual se establecen los requisitos para obtener la certificación en Buenas Prácticas de Elaboración de Radiofármacos y se adopta el instrumento para su verificación.
- Decreto 821 de 2017 por el cual se establece el Reglamento Técnico de Emergencia para la Obtención del Registro Sanitario de Antivenenos y se adopta la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para su fabricación.

## 5. DEFINICIONES: (1), (2)

**Esclusa de aire:** Un lugar cerrado, con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más habitaciones que sean, por ejemplo, de diferentes grados de limpieza, que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichas habitaciones cuando se precisa ingresar a ellas. Una esclusa de aire está destinada a ser utilizada por personas o cosas.

**Calificación:** Acción de comprobación que cualquier instalación, sistemas y equipos trabajan correctamente y en realidad conducen a resultados esperados. El significado del término "validación" es ocasionalmente extendido para incorporar el concepto de calificación.

**Validación:** Acción de comprobar, en concordancia con los principios de las BPM, que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistemas realmente conduce a los resultados esperados (ver también Calificación).

## 6. SIGLAS/ACRÓNIMOS

- **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura.
- **DQ:** Calificación de diseño
- **IQ:** Calificación de instalación
- **OQ:** Calificación den operación
- **VP:** validación de procesos

## 7. EJEMPLOS DE EVALUACION DE AMPLIACION DE BPM

Fuentes de evaluación de AMPLIACIÓN DE VISITAS DE BPM	SI REQUIERE VISITA DE AMPLIACIÓN	NO REQUIERE VISITA DE AMPLIACIÓN	Requiere control de cambios y calificación y/o validación <sup>i</sup>	REQUIERE NOTIFICACIÓN AL INVIMA <sup>ii</sup>
<b>PRODUCTOS</b>				
Nuevas formas farmacéuticas no incluidas en el concepto técnico. Ej. Tabletas, cápsulas, soluciones, geles, etc.	X		X	X
Nuevos principios activos no incluidos en el concepto técnico. Ej. Hormonas de tipo sexual, antibióticos no betalactámicos.	X		X	X
Inclusión de cadena de frío dentro del concepto técnico.	X		X	X
<b>ÁREAS</b>				
Modificación/remodelación o inclusión de áreas diferentes a procesos productivos como: esclusas de ingreso de personal y material, nuevas áreas de almacenamiento de gránulos, almacenamiento de equipos limpios, áreas de controles en proceso, áreas de lavado de equipos, ampliación de bodegas de almacenamiento de materias primas y materiales, siempre y cuando no afecte las áreas de procesos productivos ya certificadas.		X	X	X
Modificación/remodelación de áreas de manufactura ya certificadas. Ej. Aumento del tamaño de un área, modificación de un área existente con dos equipos pasando a dos áreas cada una con un equipo, adición de líneas de acondicionamiento secundario.		X	X	X
Nuevas áreas de manufactura. Ej. dispensación o fraccionamiento de materias primas y/o muestreo, mezcla, tableteado, líneas de acondicionamiento primario y secundario en áreas nuevas. Ej. Adecuación de área no productiva para convertirla en un área de	X		X	X

manufactura: Área de almacenamiento de formatos ahora cambia para área de mezcla.				
Reubicación de áreas productivas certificadas sin modificaciones de infraestructura ni de equipos, trasladando los equipos ya existentes con el fin de dar cumplimiento al flujo lógico de las operaciones. Ej. Traslado de dispensación, proceso de mezcla, proceso de tableteado. <b>*Nota:</b> De acuerdo con el análisis de riesgos y al impacto de los cambios implementados y notificados, se evaluará por parte del grupo GTM para notificar si se requiere o no visita de ampliación.	X*	X*	X	X
<b>EQUIPOS/SISTEMAS</b>				
Ampliación de la capacidad de producción por inclusión de más equipos productivos en áreas nuevas. Ej. Instalación de una tableteadora adicional, tanque de mezcla adicional.	X		X	X
Modificaciones de los sistemas de apoyo crítico como: sistema de ventilación, aire comprimido, sistema de obtención de agua grado farmacéutico, sistema de obtención de nitrógeno, generación de vapor limpio. Ej: inclusión/exclusión de puntos de uso, inclusión de nuevos componentes o el cambio total del sistema.		X	X	X
Cambio de un equipo por otro en la misma área por renovación tecnológica y/o aumento de su capacidad productiva. Ej. Cambio de tanque de mezcla con mayor capacidad nominal.		X	X	X
Aumento de puntos de uso de una red de aire/oxígeno medicinal		X	X	X
<b>PROCESOS</b>				
Cambio de procesos productivos ya certificados. Ej. Pasar de un proceso manual a un automatizado	X		X	X

(inclusión de equipos nuevos).				
Cambio en los tamaños de lote.		X	X	X
Liberación paramétrica	X		X	X

i La documentación relacionada con los cambios notificados como calificaciones de equipos/sistemas, validaciones, entre otros, será revisada en visitas de certificación, ampliación y/o seguimiento a las BPM.

ii Se debe notificar al Invima únicamente aquellos cambios críticos relacionados con áreas, procesos, formas farmacéuticas nuevas y/o cambios en el personal principal (Director Técnico), adjuntando el control de cambios y el formato ASS-AYC-FM047 “Lista de Verificación de Notificación de Cambio de las Condiciones Certificadas y Notificación de Proveedor / Importador de Principios Activos por la Dirección De Medicamentos y Productos Biológicos del Invima”.

## 8. REFERENCIAS

1. Resolución 03183 de 1995 por la cual se adopta el manual de Buenas Prácticas de Manufactura, Serie de Informes Técnicos de la OMS Serie 823, Informe Técnico 32: Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos
2. Resolución 1160 de abril de 2016 “por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura” se acogieron los informes 37 y 45 de la OMS.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Grupo Técnico de Medicamentos <b>Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos</b>	Guillermo José Pérez Blanco <b>Director de Medicamentos y Productos Biológicos</b>	Guillermo José Pérez Blanco <b>Director de Medicamentos y Productos Biológicos</b>
<b>Fecha de elaboración:</b> 30/06/2022	<b>Fecha de revisión:</b> 30/06/2022	<b>Fecha de aprobación:</b> 30/06/2022