## Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud
## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

**Denominación del proyecto normativo:** *"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".*
***Periodo de consulta:*** *04 AL 29 DE ENERO DEL 2016*
***Fecha de elaboración:*** *11 de Marzo de 2016*

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 1 | **Considerando 4**<br>Que el Decreto 549 del 29 de marzo de 2001 estableció el procedimiento para la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para los laboratorios fabricantes de medicamentos que se produzcan en el país o se importen. | Incluir en los considerandos y en el ámbito de aplicación, el Decreto 162 de 2004 en el sentido en que, éste, continua vigente. | ANDI | Es procedente la inclusión del Decreto 162 de 2004 en los considerandos, quedando de las siguiente manera: "*Que el Decreto 549 del 29 de marzo de 2001 estableció el procedimiento para la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para los laboratorios fabricantes de medicamentos que se produzcan en el país o se importen" y el Decreto 162 del 22 de enero de 2004 amplió el reconocimiento de las certificaciones expedidas por autoridades sanitarias de otros países distintos de los ya establecidos en el Articulo 3 del Decreto 549 de 2001.* |
| 2 | **Artículo 9 Transitoriedad** | Si una empresa se certifica en BPM, durante el tiempo de transitoriedad de la norma con el informe 32 de la OMS, se entiende que su certificado de BPM permanecerá vigente (3 años) hasta su vencimiento. | ANDI | Es así, por lo tanto no es procedente realizar alguna aclaración o cambio a la resolución, ya que el artículo 9, sobre transitoriedad establece lo siguiente:<br>"***Durante los tres años siguientes*** *contados a partir de la fecha de publicación del presente acto administrativo,* ***se cumplirá lo dispuesto en las Resoluciones 3183 del 23 de agosto de 1995 y 1087 del 5 de julio de 2001 término rebasado este término entrarán a regir los Anexos No. 1 y No. 3 de la presente resolución****."* Por lo tanto si un establecimiento es certificado con el informe 32 durante la transitoriedad establecida anteriormente, su certificación estará vigente durante los tres años siguientes en la vigencia de su certificación, conforme lo establece el |

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | | | | Decreto 2086 de 2010. |
| 3 | **Glosario- Parentales de gran volumen**<br>**Parenterales de gran volumen**<br>Soluciones estériles destinadas a aplicación parenteral con un volumen de 100 ml o más envasado en un envase final. | Que el concepto esté armonizado con la USP, donde se establece que soluciones estériles destinadas a aplicación parenteral con un volumen de 100 mL, son Parenterales de pequeño volumen | ANDI | Teniendo en cuenta lo establecido en el capítulo <659> de la Farmacopea Americana (USP) 38, en la definición de "*Inyecciones de gran volumen: Una inyección destinada para uso intravenoso y que se envasa en envases que declaran contener más de 100 mL*", por la definición se armoniza de la siguiente manera<br>"**Parenterales de gran volumen** Soluciones estériles destinadas a aplicación parenteral con un volumen mayor a 100 mL envasado en un envase final" |
| 4 | **Anexo 1 Garantía de Calidad- Numeral 1.3**<br>1.3 El fabricante debe asumir responsabilidad por la calidad de los medicamentos para garantizar que son aptos para su uso previsto, cumplir con los requerimientos de la autorización de comercialización y no colocar a los pacientes en riesgo debido a una inadecuada seguridad, calidad y eficacia. La consecución de este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta directivas y requiere de la participación y el compromiso del personal en todos los departamentos y niveles de la compañía, sus proveedores y distribuidores. Para alcanzar el objetivo de calidad confiable, debe haber un exhaustivo diseño e implementación del sistema de garantía de calidad incorporando las BPM y el control de calidad. Debe estar completamente documentado y monitorear eficiencia. Todas las partes del sistema de garantía de calidad deben poseer el personal competente, y debe contar con instalaciones y equipos **adecuados y suficientes**. | Aclarar el alcance de los términos: exhaustivo, adecuados y suficientes, o en su defecto, evitar al máximo su uso, dado que se prestan a interpretaciones subjetivas | ANDI | Revisados los numerales que contienen las palabras mencionadas, se deben mantener por cuanto se plantea de manera general, pero su aplicación depende de las situaciones particulares de cada fabricante. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 5 | **Anexo 1 Personal- Numeral 9.3**<br>9.3 Todo el personal responsable debe tener funciones específicas, documentadas y adecuada autoridad para realizar sus responsabilidades. Sus funciones pueden estar delegadas a suplentes de un nivel de calificación satisfactoria. No debe haber vacíos o superposición de responsabilidades en lo concerniente a la aplicación de las BPM. El fabricante debe tener un organigrama | Es importante que los anexos sean consistentes frente a la posibilidad de delegar actividades tal como lo permite el numeral 9.3 del Anexo I. Es claro que la responsabilidad es del Gerente de Control de Calidad, de Producción, o de la persona autorizada; sin embargo, el texto no es claro y puede interpretarse que ciertas actividades deberían ser hechas exclusivamente por ellos. | ANDI | El Anexo 1 en los numerales del capítulo 9 Personal, en específico el numeral 9.8indica algunas responsabilidades generales que el personal de producción y control deben tener. Así mismo establece que depende de las regulaciones nacionales.<br>Adicionalmente, en el numeral 9.6 se aclara que algunas funciones del personal principal, pueden ser delegadas. Teniendo en cuenta, que las funciones se delegan, más la responsabilidad no. |
| 6 | **Anexo 1 Personal- Numeral 9.4**<br>9.4 Todo el personal deberá estar consciente de los principios de las BPM que les afectan y recibir entrenamiento inicial y continuo, incluyendo las instrucciones sobre higiene relevantes a sus necesidades. Todo el personal debe estar motivado para apoyar la implementación y mantenimiento de altos estándares de calidad | Personal deberá estar consciente o motivado. Este tipo de expresiones se prestan para interpretaciones subjetivas y/o discrecionales. | ANDI | Se ajusta el texto de la siguiente forma "*Todo el personal involucrado en los procesos de fabricación y control de calidad debe recibir capacitación y entrenamiento inicial y continuo en los principios de las BPM para garantizar y mantener los estándares de calidad, incluyendo las instrucciones sobre higiene relevantes a sus necesidades*."<br>Se corrige también el anexo 3, numeral 9.4 |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 7 | **Anexo 2 Manufactura de preparación de estériles- Numeral 4.5**<br><br>4.5 Los filtros de partículas de aire de alta eficiencia (HEPA) deben ser sometidos a una prueba de fugas del filtro instalado de acuerdo con la norma ISO 14644 a un intervalo recomendado de cada 6 meses, sin exceder de 12 meses. El fin de realizar pruebas de fugas regulares es garantizar que el filtro, el marco del filtro y el sello del filtro están libres de fugas. El aerosol seleccionado para la prueba de fugas de los filtros HEPA no debe soportar el crecimiento microbiano y debe estar compuesto por un suficiente número o masa de partículas. La reparación u obturación de las perforaciones de los filtros HEPA está permitida siempre que el tamaño de las reparaciones y e procedimiento sigan las recomendaciones de la guía ISO 1822. | Además de la prueba de fugas cada 6 meses, se deben admitir otras pruebas diferentes a la ISO 1822, que permitan verificar el estado de filtros HEPA, velocidad y conteo de partículas. | ANDI | No es procedente, toda vez que los numerales 4.2 y 4.3 del Anexo 2, además de la prueba de fugas establecen el uso de la guía ISO 14644, e incluyen los parámetros de velocidad y conteo de partículas. Por lo anterior se considera cubierto en otros numerales. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 8 | **Anexo 2 Procesamiento- Numeral 4.25**<br>4.25 Los ensayos de simulación de proceso se deben realizar como parte de la validación mediante la ejecución de tres corridas de simulación consecutivas satisfactorias. Estas pruebas deben repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), equipo o proceso. Las pruebas de simulación de proceso deben incorporar actividades e intervenciones que suelen ocurrir durante la producción normal, así como la situación del peor caso. Las pruebas de simulación de proceso deben ser representativas de cada turno y cambio de turno para atender las funciones relacionadas con el tiempo y en funcionamiento. | Se debe completar el párrafo porque esas tres corridas son solo al inicio, luego es una sola corrida. | ANDI | Es procedente incluirlo, quedando de la siguiente manera: "*Los ensayos de simulación de proceso se deben realizar como parte de la validación mediante la ejecución de tres corridas de simulación consecutivas satisfactorias. Estas pruebas deben repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), equipo o proceso. Las pruebas de simulación de proceso deben incorporar actividades e intervenciones que suelen ocurrir durante la producción normal, así como la situación del peor caso. Las pruebas de simulación de proceso deben ser representativas de cada turno y cambio de turno para atender las funciones relacionadas con el tiempo y en funcionamiento.* ***Cuando no se han realizado modificaciones significativas podrán ejecutarse periódicamente la simulación con una corrida***" |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 9 | **Anexo 2- Numeral 6.6**<br><br>6.6 Debe tenerse cuidado para asegurar que el vapor usado para la esterilización sea de óptima calidad (química, microbiológica y se debe realizar análisis de endotoxinas y análisis físicos del vapor en su fase condensada (tales como sequedad, súper calentamiento, y gases no condensables)), y el contenido de aditivos no puede superar un nivel que pueda ser causa de contaminación del producto o del equipo. El vapor usado para la esterilización debe ser analizado regularmente. | Se solicita ampliar el Glosario para reducir la discrecionalidad. (ejemplo: calidad óptima de vapor) | ANDI | Es procedente modificar el numeral para dar mayor claridad y reducir la discrecionalidad, quedando de la siguiente manera "*El vapor limpio usado para la esterilización debe cumplir con parámetros de calidad química, microbiológica y se debe realizar análisis de endotoxinas y análisis físicos del vapor en su fase condensada tales como sobre calentamiento, y gases no condensables, y el contenido de aditivos no puede superar un nivel que pueda ser causa de contaminación del producto o del equipo. El vapor usado para la esterilización debe ser analizado regularmente." De acuerdo con la monografía de la farmacopea oficial en Colombia, tomada como referencia.* |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 10 | **Anexo 2 Esterilización por gases- Numeral 6.15**<br><br>6.15 Varios gases y fumigantes pueden ser usados para la esterilización (p. Ej. Óxido de etileno y vapor de peróxido de hidrogeno). El óxido de etileno debe ser usado solamente cuando ningún otro método sea posible. Durante el proceso de validación se debe demostrar que el gas no tiene ningún efecto dañino en el producto y que las condiciones y el tiempo permitido para la desgasificación es tal que se reduce cualquier cantidad de gas residual y los productos derivados de su reacción a un límite aceptable para el tipo de producto o material concerniente. Estos límites deben ser incorporados en las especificaciones. | Se debe eliminar la siguiente frase: "...*el óxido de etileno debe ser usado solamente cuando ningún otro método sea posible*…." | ANDI | No es procedente, teniendo en cuenta que hay otros métodos de esterilización que se pueden utilizar y que no tienen un efecto tóxico como es ampliamente conocido que tiene el óxido de etileno. Sin embargo, se da la viabilidad del uso del óxido de etileno teniendo en cuenta los materiales de fabricación de algunos componentes que no soportan esterilización por otros métodos. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 11 | **Anexo 2 Procesamiento Aséptico y Esterilización por Filtración- Numeral 7.4**<br>7.4 Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en su contenedor final pueden ser filtrados a través de un filtro de tamaño de poro nominal de 0.22 micras (o menos), o al menos con un filtro propiedades equivalentes para la retención de microorganismos, dentro de un recipiente previamente esterilizado. Dichos filtros pueden remover bacterias y mohos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe completar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico. La filtración por sí sola no es suficiente cuando la esterilización en el envase final es posible. De los métodos actualmente disponibles la esterilización por vapor es la preferida. | En productos viscosos o de altas concentraciones de sólidos (definir parámetros para ambos casos), se debe dejar la filtración esterilizante por 0.45 micras como una alternativa. | ANDI | Teniendo en cuenta que el capítulo 1211 de la Farmacopea Americana (USP 38), describe que "La filtración con fines de esterilización generalmente se lleva a cabo con unidades que tienen membranas cuya clasificación por tamaño de poro nominal es de 0,2 µm o menos." En la página 1565, sin embargo la farmacopea contempla que se pueden aceptar filtros de 0.45 micras con otras exigencias como la validación de los filtros por producto a través del desafío microbiológico con *P.diminuta,* de tal forma se modifica la redacción del numeral así:<br>7.4 Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en su contenedor final pueden ser filtrados a través de un filtro de tamaño de poro nominal de 0.22 micras (o menos), o al menos con un filtro propiedades equivalentes para la retención de microorganismos, (cualquier otro tamaño de poro nominal para la filtración esterilizante de soluciones esta validado acorde a todos los criterios definidos por las farmacopeas vigentes en Colombia), dentro de un recipiente previamente esterilizado. Dichos filtros pueden remover bacterias y mohos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe completar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico. La filtración por sí sola no es suficiente cuando la esterilización en el envase final es posible. De los métodos actualmente disponibles la esterilización por vapor es la preferida. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 12 | **Anexo 2 Tecnología de soplado/llenado/sellado- Numeral 9.1**<br><br>9.1 Las unidades de soplado/llenado/sellado son máquinas construidas con el propósito, que en una operación continua se formen los envases a partir de gránulos de termo-polímero, llenados y luego sellados, todo esto realizado por una máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado usado para la producción aséptica el cual debe estar dotado con una ducha de aire grado A (microambiente) el cual puede estar instalado en al menos un ambiente grado C, y debe usarse con ropas Grado A o B. El ambiente debe cumplir con los límites de partículas viables y no viables en reposo y con el límite de partículas viables sólo cuando se encuentra en operación. El equipo soplado/llenado/sellado usado para la producción de productos que son esterilizados terminalmente debe ser instalado en un ambiente de al menos Grado D. | Debe existir la posibilidad de usar ropa para ambiente grado C cuando se demuestre que el ambiente grado A de la envasadora está protegido de manera tal que el ser humano no puede ingresar a dicho ambiente. Se solicita tener en cuenta que no es lógico exigir uniforme de áreas A o B, donde se opera una tecnología BFS instalada en ambiente grado C. (ver punto 9.1) | ANDI | Cuando se requiere intervención en el proceso debe minimizarse el riesgo de contaminación, el cual es causado en dichas áreas en mayor proporción por el personal tal como lo establece la Farmacopea Americana (USP) 38, en el capítulo 1116, página 1305 "*El personal representa la única fuente significativa de contaminación microbiana en los ambientes asépticos. Debido a que los operadores dispersan contaminación y puesto que el objetivo primordial del procesamiento aséptico es reducir los riesgos para el usuario final, únicamente se debe permitir la entrada a individuos saludables a los ambientes controlados. No se debe permitir el acceso a ambientes de procesamiento aséptico a individuos enfermos, incluyendo ambientes que utilicen tecnologías asépticas avanzadas tales como aisladores, unidades de soplado/llenado/sellado o RABS cerrados."* Y además la entidad Health Canada en su Guía de Validación de Procesos: Formado-Llenado-Sellado para medicamentos, reconoce el mismo criterio *"Form-fill-seal equipment used for products sterilized by filtration should be installed with an effective Grade A air shower at the point of fill in a Grade C background, provided that Grade A/B clothing is used. Special design provisions, such as isolation or barrier technology can justify a lower classification for the background".* Por lo anterior, se mantiene la redacción del numeral. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 13 | **Anexo 2 Instalaciones- Numeral 11.9** | Aclarar qué hacer con áreas adyacentes del mismo grado. | ANDI | Es procedente la aclaración, quedando de la siguiente manera "*Un suministro de aire filtrado debe ser usado para mantener una presión positiva y un flujo de aire hacia las áreas de menor grado bajo todas las condiciones operativas; el aire debe difundirse en toda el área efectivamente. Las áreas adyacentes de diferente grado deberán tener una presión diferencial de 10 a 15 pascales (aproximadamente)* ***y las áreas adyacentes de igual grado de limpieza deberán tener minino un diferencial de presión de 5 pascales****. Se debe prestar atención particular a la protección de las zonas de mayor riesgo, p. ej. El ambiente inmediato en el cual el producto y los componentes limpios se encuentran. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materiales tales como los patogénicos, altamente tóxicos, radiactivos o materiales virales o bacterianos vivos. Para algunas operaciones tal vez sea preciso realizar la descontaminación y el tratamiento de aire que sale de un área limpia."* Teniendo en cuento lo contemplado en la guía ISO 14644-4. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 14 | **Anexo 2 equipos-Agua Numeral 12. 6**<br>12.6 Las plantas de tratamiento y distribución de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se aseguran una fuente confiable de agua con la calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. Se debe considerar incluir un programa de análisis en los procesos del mantenimiento del sistema de agua. En la producción, almacenamiento y distribución de agua para inyección se debe procurar impedir el crecimiento microbiano, por ejemplo, con una circulación constante a temperaturas mayores de 70ºC o a no más de 4ºC | Se solicita que los ejemplos de la norma sean meramente ilustrativos y no deben ser los únicos aceptados, por ejemplo, se puede usar destilación para obtener agua para inyección o un proceso alternativo que cumpla con las especificaciones de las farmacopeas vigentes. | ANDI | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera *"Las plantas de tratamiento y distribución de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se aseguran una fuente confiable de agua con la calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. Se debe considerar incluir un programa de análisis en los procesos del mantenimiento del sistema de agua. En la producción, almacenamiento y distribución de agua para inyección se debe procurar impedir el crecimiento microbiano,* ***por ejemplo, en el diseño de un sistema para Agua para Inyección, el proceso final (la destilación o cualquier otro proceso validado que se utilice conforme a la monografía) debe tener una capacidad efectiva para reducir las endotoxinas bacterianas y debe ser validado."*** |
| 15 | **Anexo 2 Acabado de productos estériles-Numeral 13.1**<br>13.1 Los envases deben ser cerrados con métodos apropiados y validados. Los envases cerrados por fusión p. ej. Ampolletas plásticas o de vidrio, deben ser sujetas a pruebas de integridad al 100%. Las muestras de otros tipos de envase deben ser revisadas en cuanto a integridad de acuerdo a los procedimientos apropiados | Vincular este numeral con el 13.2 en el cual se puede hacer inspección visual a 100% de lo producido. | ANDI | No es procedente, debido a que se trata de dos aspectos diferentes, uno se refiere al cierre del envase (numerales 13.1 y 13.2) y el otro se refiere al proceso de inspección visual al 100% de los envases. cubierto por el numeral 13.8 |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 16 | **Anexo 3 Áreas de producción- Numeral 12.24**<br>¿Cuando se trabaja por campaña en las mismas instalaciones se toman las precauciones específicas y las validaciones necesarias, incluida la validación de la limpieza, acorde a la normativa actual vigente? | Eliminar "acorde nacional vigente" dado que no aparece en el texto original del informe 37. In exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations (including cleaning validation) are made. Eliminar "se manufacturen medicamentos" dado que es redundante. | ANDI | No es procedente, por cuanto el proyecto de norma se encuentra basado en el anexo técnico 4 del informe 37 y el anexo técnico 6 del informe 45 y además el proyecto normativo se enmarca también en la normativa vigente como por ejemplo la Resolución 3028 de 2008, por otro lado no se evidencia redundancia en el numeral. |
| 17 | **Anexo 3 Materias Primas- Numeral 14.13** | Cambiar la preposición "del" por "en" dado que así aparece en el texto original del Informe 37. Starting materials in the storage area should be appropriately labelled | ANDI | El cambio sugerido ya se encuentra contemplado en el proyecto sometido a consulta pública. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 18 | **Anexo 3 Estándares de referencia- Numeral 14.40 - 14.45**<br>14.40 (…)<br>¿Se asegura su normalización mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a **intervalos regulares**?<br>(..)¿La estandarización se realiza inicialmente y a **intervalos regulares** posteriormente?<br>14.45 (…)<br>¿Son recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y son eliminados en forma segura y sanitaria a **intervalos regulares y frecuentes**?<br><br>**Anexo 2 Procesamiento- 4.36**<br>4.36 La biocarga debe ser monitoreada antes de la esterilización. Deben haber límites de contaminación de trabajo inmediatamente antes de la esterilización, que estén relacionados con la eficiencia del método a utilizar. El análisis de la biocarga se debe realizar en cada lote tanto para los productos llenados asépticamente como para los productos esterilizados terminalmente. Cuando se fijen parámetros de esterilización de sobremuerte para productos esterilizados terminalmente, la carga biológica puede ser monitoreada solamente a intervalos regulares adecuados. Para los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica se debe realizar en cada lote y se considera como una prueba en proceso. En su caso, el nivel de endotoxinas debe ser monitoreado. Todas las soluciones, en particular, las soluciones de gran volumen, se deben pasar a través de un filtro de retención de microorganismos, si es posible situados inmediatamente antes del llenado. | Precisar alcance de la terminología utilizada:<br>Intervalos regulares.<br>Intervalos regulares adecuados.<br>Intervalos regulares y\| frecuentes | ANDI | La regularidad y la frecuencia es determinada bajo la base del proceso y de los productos a manufacturar, junto con los resultados de tendencia obtenidos. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 19 | **Anexo 4 Conteo de partículas- Numeral 3.5**<br>3.5 ¿El conteo de partículas (viables y no viables) de las áreas limpias es llevado a cabo en condiciones de reposo y de operación? | Viables y no viables? Dificultades técnicas para el conteo de no viables. Existen tecnologías que no permiten que el monitoreo se ejecute de manera permanente durante el proceso de envasado. (Ejemplo: producción de micro gotas durante el proceso de envasado en un rango de 5 micras). Se solicita concordancia de este punto, con el punto 9.1 del manual. | ANDI | No es procedente, por cuanto el monitoreo de partículas viables durante el proceso es concordante con el capítulo <1116> de la Farmacopea Americana (USP38), en cuanto a partículas no viables se aclara mediante el numeral 3.35 del anexo 4 el cual establece que "¿Para zonas grado A el monitoreo de partículas se realiza durante toda la duración de los procesos críticos de fabricación incluyendo el montaje de los equipos salvo en aquellos casos donde el contador pudiera dañarse por contaminantes provenientes del proceso o presentar riesgo, por ejemplo el caso de procesos de microorganismos vivos o materiales radiológicos? ¿En tales casos el monitoreo se realiza durante las operaciones de puesta a punto de equipos antes de la exposición del contador de partículas al riesgo de contaminación?", por lo relacionado al numeral 9.1 no se encuentra relación con los numerales expuestos en la observación. |
| 20 | **Comentario General** | Se solicita capacitar a la industria y a todos los funcionarios, en la interpretación y aplicación de la norma. | ANDI | El numeral 18 del artículo 19° del Decreto 2078 de 2012 *"Por el cual se establece la estructura del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA y se determinan las funciones de sus Dependencias"* establece que la dirección de Medicamentos y Productos Biológicos de dicha entidad tiene como función "Absolver consultas y emitir conceptos técnicos referidos a los asuntos de competencia de la dependencia", por lo tanto cualquier consulta puede ser radicada ante el INVIMA, con el fin de dar claridad a los aspectos normativos. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 21 | Comentarios General | Consideramos que hay exigencias en cuanto al manejo del aire y al monitoreo de áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire, que van mas allá de lo necesario para lograr los objetivos planteados estos requisitos generarían gastos significativos en infraestructura y equipos que no se verán reflejados en la mejora sensible de la seguridad de los productos.<br><br>Estas exigencias no fueron incorporadas en las recién expedida resolución de Buenas Prácticas de Manufactura para productos biológicos, que por supuesto, también son productos estériles, por lo que solicitamos respetuosamente sean modificadas en el proyecto. | ASINFAR | La Farmacopea americana ( USP 38) en su capítulo <1116>, reconoce que “Los ambientes de procesamiento aséptico son mucho más críticos en lo que respecta a riesgos para el paciente que los ambientes controlados que se usan para otras operaciones de fabricación” “A diferencia de la contaminación microbiana, en la que los datos experimentales sugieren que los humanos representan la única fuente significativa, las partículas no viables pueden surgir tanto de humanos como del equipo de procesamiento” “El monitoreo de microorganismos no viables y partículas en el ambiente es una función de control importante puesto que ambos son necesarios para satisfacer los requisitos farmacopeicos de los productos en relación con Materia extraña y Partículas y Esterilidad en Inyectables <1>”<br><br>Con respecto a las exigencias en cuanto al manejo del aire y monitoreo de áreas limpias, se encuentra contemplado en el anexo técnico 2 numerales 2.20 y 2.23 de la Resolución 5402 de 2015. Adicionalmente, el anexo 6 del informe 45 de la OMS se tuvo en cuenta para la elaboración de la Resolución mencionada y el presente proyecto normativo. Así mismo, el artículo 3 de la Resolución 5402 de 2015 establece “Requisitos para la obtención del certificado. Para la obtención de la certificación de las BPM de medicamentos biológicos, los solicitantes, además de cumplir los requisitos dispuestos en la presente resolución, deberán acatar lo señalado en la Resoluciones 3183 de 1995 y 1087 de 2001 o las normas que las modifiquen o sustituyan”. Por lo tanto, son complementarias y no es procedente la modificación. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 22 | Acto administrativo<br><br>En ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en el numeral 9 del artículo 2 del Decreto Ley 4107 de 2011 y en desarrollo del Decreto 677 de 1995 y | Dentro del Ministerio la función le corresponde a la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud y se desarrolla en los numerales 2 y 9 del artículo 25 de la Ley 4107 de 2011 | ASINFAR | No es procedente, puesto que el ministerio de salud y protección social es quien expide el acto administrativo |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 23 | Considerando 11<br><br>Que los documentos anteriormente señalados fueron revisados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA y por este Ministerio, y en virtud de dicho proceso, este Ministerio considera indispensable establecer los contenidos técnicos necesarios, con el fin de asegurar la calidad de los medicamentos, contribuyendo con la competitividad a nivel internacional y acceso a los mercados globales de la industria. | No es función del Ministerio de Salud y Protección Social ni del INVIMA "contribuir con la competitividad a nivel internacional y acceso a los mercados globales de la industria". En el desarrollo de sus actividades, orientadas a "formular, adoptar, dirigir, coordinar, ejecutar y evaluar la política pública en materia de salud, salud pública, y promoción social en salud, y participar en la formulación de las políticas en materia de pensiones, beneficios económicos periódicos y riesgos profesionales, lo cual se desarrollará a través de la institucionalidad que comprende el sector administrativo" y a "la ejecución de las políticas en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad de medicamentos, productos biológicos, alimentos, bebidas, cosméticos, dispositivos y elementos médico-quirúrgicos, odontológicos, productos naturales homeopáticos y los generados por biotecnología, reactivos de diagnóstico, y otros que puedan tener impacto en la salud individual y colectiva" respectivamente, deben evitar la generación de obstáculos técnicos al comercio.<br><br>Propuesta<br><br>*Que los documentos anteriormente señalados fueron revisados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA y por este Ministerio, y en virtud de dicho proceso, este Ministerio considera indispensable establecer los contenidos técnicos necesarios, con el fin de asegurar la calidad de los medicamentos.* | ASINFAR | Si bien la función del ministerio se encuentra encaminada en la promoción y protección de la salud pública, con la presente propuesta se logran igualar los estándares del país a los existentes a nivel regional. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| 24 | Artículo 9. Transitoriedad. Durante los tres años siguientes contados a partir de la fecha de publicación del presente acto administrativo, se cumplirá lo dispuesto en las Resoluciones 3183 del 23 de agosto de 1995 y 1087 del 5 de julio de 2001 término rebasado el cual entrarán a regir los Anexos No. 1 y No. 3 de la presente resolución. | Se unifica el plazo para el cumplimiento<br>Artículo 9. Transitoriedad. Durante los CINCO años siguientes contados a partir de la fecha de publicación del presente acto administrativo, se cumplirá lo dispuesto en las Resoluciones 3183 del 23 de agosto de 1995 y 1087 del 5 de julio de 2001. A PARTIR DE LOS CINCO AÑOS CONTADOS DESDE LA PUBLICACIÓN DEL PRESENTE ACTO ADMINISTRATIVO ENTRARÁN EN VIGENCIA LOS ANEXOS 1,2,3, Y 4 DE LA PRESENTE RESOLUCIÓN. | ASINFAR | No es procedente. Toda vez que se encuentra la suficiencia técnica considerable para que sea cumplible la transitoriedad, tanto de los tres (3) como de los cinco (5) años planteados. |
| 25 | Artículo 9. Transitoriedad.<br>(…)Así mismo, durante los cinco años siguientes contados a partir de la fecha de publicación del presente acto administrativo, se cumplirá lo dispuesto en el capítulo 17 del informe 32 de la OMS adoptado en la Resolución 3183 del 23 de agosto de 1995 término rebasado el cual entrarán a regir los Anexos No. 2 y No. 4 de la presente resolución. | Eliminar | ASINFAR | No procede la eliminación, por cuanto durante dicho periodo de transición no se tendría normativa vigente que cubra la manufactura de productos estériles. |
| 26 | **Anexo 3. Numeral 2.1**<br>¿Se dispone de medidas orientadas a la disminución de los riesgos para prevenir la contaminación cruzada y confusiones durante los procesos de fabricación y almacenamiento? | Cambio de redacción del numeral | ASINFAR | El cambio sugerido ya se encuentra contemplado en el proyecto sometido a consulta pública. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 3. Numeral 2.1 d)**<br>¿Las Instrucciones y procedimientos escritos son claros y son específicamente aplicables a las instalaciones previstas? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad<br>Eliminado "previstas" | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿Las Instrucciones y procedimientos escritos son claros y son específicamente aplicables a las instalaciones?" se elimina la palabra "previstas" |
| | **Anexo 3. Numeral 2.1 e)**<br>¿Los operadores estén capacitados para llevar a cabo los procedimientos correctamente? | Error tipográfico | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿Los operadores están capacitados para llevar a cabo los procedimientos correctamente?" |
| | **Anexo 3. Numeral 2.1 f)**<br>**¿**Cualquier desviación significativa es registrada íntegramente y es investigada? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿Cualquier desviación significativa es registrada y es investigada?" se elimina la palabra "íntegramente" |
| | **Anexo 3. Numeral 2.1 i)**<br>¿Se encuentra implementado un sistema para retirar del mercado cualquier lote del producto? | Inclusión de la frase "cuando se requiera" | ASINFAR | No es procedente el cambio, ya que la implementación de un sistema para retirar el producto del mercado es una exigencia obligatoria en pro de salva guardar la salud de los pacientes que aun no están expuestos a los riegos que presenta el producto. |
| | **Anexo 3. Numeral 3.1**<br>¿El alcance del saneamiento e higiene cubre: personal instalaciones, equipos e instrumentos, materiales de producción y envases, productos de limpieza y desinfección, y todo lo que pudiera convertirse en una fuente de contaminación para el producto? | Error tipográfico | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿El alcance del saneamiento y la higiene cubre personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales de producción y envases, productos de limpieza y desinfección, y todo lo que pudiera convertirse en una fuente de contaminación para el producto?" Inclusión de una coma "," |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 3. Numeral 4.3**<br>¿La Calificación y la validación demuestran y proporcionan evidencia documentada? | Inclusión de Valoración<br>Este numeral aunque tiene subdivisiones debería no tiene su clasificación en cuanto a crítico, mayor o menor. | ASINFAR | Es procedente, el valor asignado es Crítico “C” |
| | **Anexo 3. Numeral 4.5**<br>4.5 ¿El estado calificado y validado de los ítems identificados como objeto de calificación o validación es revisado con frecuencia anual acorde con un programa aprobado? | ¿El estado calificado y validado de los ítems identificados como objeto de calificación o validación es revisado con frecuencia anual **acorde con un programa aprobado**? | | El cambio sugerido ya se encuentra contemplado en el proyecto sometido a consulta pública. |
| | **Anexo 3. Numeral 4.12**<br>4.12 ¿Las metodologías analíticas (fisicoquímicas y microbiológicas) se encuentran validadas y/o verificadas en caso que estas se encuentren en las farmacopeas oficiales vigentes en Colombia? | Aclaración del término “verificadas” | ASINFAR | La palabra verificación en relación a metodologías analíticas farmacopeicas se encuentra definida en el capítulo 1226 de la Farmacopea Americana (USP 38) “*El proceso de verificación de procedimientos de prueba farmacopeicos es la evaluación que sirve para determinar si el procedimiento puede ser utilizado para su propósito previsto, en las condiciones de uso reales para un fármaco específico y/o matriz de un producto farmacéutico determinado.* |
| | **Anexo 3. Numeral 5.4**<br>5.4 ¿La investigación de la queja puede contemplar si esta es debida o causada por falsificación? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera “¿La investigación de la queja tiene en cuenta la posibilidad de que se deba a una falsificación?” |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 3. Numeral 5.5**<br>5.5 ¿Cualquier queja relativa a un defecto del producto es registrada con todos los detalles originales y completamente investigada y la persona responsable del control de calidad es normalmente involucrada en la revisión de este tipo de investigaciones. | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad<br>¿Cualquier queja relativa a un defecto del producto es registrada con todos los detalles originales e investigada **hasta cerrar el caso de acuerdo con e protocolo** y la persona responsable del control de calidad **revisa rutinariamente este tipo de investigaciones**?. | ASINFAR | Es procedente cambiar la primera parte de la redacción del numeral, sin embargo la segunda parte en relación al responsable de control de calidad no es procedente, por cuanto modifica el sentido del numeral, el cual queda de la siguiente manera *"¿Cualquier queja relativa a un defecto del producto es registrada con todos los detalles originales e investigada hasta cerrar el caso de acuerdo con el protocolo. La persona responsable del control de calidad es normalmente involucrada en la revisión de este tipo de investigaciones?."* |
| | **Anexo 3. Numeral 5.6**<br>5.6 ¿Si un producto defectuoso se descubre o se sospecha de un lote, la revisión e investigación es extendida a otros lotes que pudieran contener producto reprocesado del lote defectuoso? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿Si se descubre o se sospecha la presencia de un producto defectuoso en un lote, la revisión e investigación **se extiende a otros lotes incluyendo los reprocesados** del lote defectuoso?" |
| | **Anexo 3. Numeral 5.8**<br>5.8 ¿Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como consecuencia de una queja son registradas y referenciadas a los registros de manufactura de los lotes correspondientes? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como consecuencia de una queja son documentadas **haciendo referencia** a los registros de manufactura de los lotes correspondientes?" |
| | **Anexo 3. Numeral 6.2**<br>6.2 La persona autorizada es responsable de la ejecución y coordinación de los retiros de producto del mercado y con personal suficiente para manejar todos los aspectos de los retiros con el apropiado grado de urgencia? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿La persona autorizada es responsable de la ejecución y coordinación de los retiros de producto del mercado y con personal suficiente para manejar todos los aspectos de los retiros **del mercado** con el apropiado grado de urgencia?" |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 3. Numeral 6.3**<br>6.3 ¿Existen procedimientos escritos y evidencias, de su revisión y actualizados periódica, para la organización de cualquier actividad de retiro de producto? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿Existen procedimientos escritos y evidencias, de su revisión y **actualización** periódica, para la organización de cualquier actividad de retiro de producto?" |
| | **Anexo 3. Numeral 6.7**<br>6.7 ¿El progreso del proceso de retiro de producto del mercado monitoreado y registrado, los registros incluyen la disposición del producto y es emitido un informe final, que incluye la conciliación entre las cantidades de los productos entregadas y recuperadas? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿El progreso del proceso de retiro de producto del mercado es monitoreado y registrado**?, ¿**los registros incluyen la disposición del producto y es emitido un informe final, que incluye la conciliación entre las cantidades de los productos **entregados y recuperados**?" |
| | **Anexo 3. Numeral 6.8**<br>6.8 ¿La eficacia de las medidas a tomar para el retiro es probada y evaluada periódicamente? | El alcance de este punto es complejo. Podría interpretarse como un requerimiento para la realización de simulacros periódicos. Hay que acotarlo y se sugiere redacción<br>¿Los procedimientos para el retiro son verificados y evaluados periódicamente? | ASINFAR | No es procedente el cambio, el objetivo del numeral es realizar simulacros periódicos que evalúen la efectividad de los procedimientos de retiro del producto en el mercado, esto no incluye realizar retiros verdaderos sino desafiar el desempeño de los procedimientos, al igual como lo reconoce y se exige actualmente en el informe 32 de la OMS, en el numeral 7.7" |
| | **Anexo 3. Numeral 7.4**<br>7.4 ¿En el caso de análisis por contrato, la aprobación final para la liberación está a cargo de la persona autorizada? del contratante o del contratista? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente la eliminación del signo de interrogación del medio del párrafo, quedando el numeral de la siguiente manera "¿En el caso de análisis por contrato, la aprobación final para la liberación está a cargo de la persona autorizada del contratante o del contratista?" |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 3. Numeral 7.8**<br>7.8 ¿Durante la evaluación del contratista, el contratante levantó evidencias en cuanto a que si este cuenta con instalaciones adecuadas, equipos, conocimientos, experiencia y personal competente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo ordenado? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, el cambio de la palabra "levantó" por "obtuvo", quedando el numeral de la siguiente manera "¿Durante la evaluación del contratista, el contratante **obtuvo** evidencias de que este cuenta con instalaciones adecuadas, equipos, conocimientos, experiencia y personal competente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo ordenado?" |
| | **Anexo 3. Numeral 7.9.1**<br>7.9.1 ¿Los acuerdos concertados entre el contratista y subcontratistas aseguran de la información de la manufactura y la información analítica esté disponible en la misma manera que entre el contratante original y contratista? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, el cambio de la palabra "de" por "que", quedando el numeral de la siguiente manera "¿Los acuerdos concertados entre el contratista y subcontratistas aseguran **que** la información de la manufactura y la información analítica esté disponible en la misma manera que entre el contratante original y contratista?" |
| | **Anexo 3. Numeral 7.12**<br>7.12 ¿El contrato establece el procedimiento de liberación del producto para la venta o emisión del certificado de análisis? ¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o la emisión del certificado de análisis ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote fue manufacturado y revisado en cumplimiento con los requerimientos de autorización al mercado? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad<br>7.12 ¿El contrato establece el procedimiento de liberación del producto para la venta o emisión del certificado de análisis? ¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o la emisión del certificado de análisis ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote fue manufacturado y revisado en cumplimiento con los requerimientos de autorización **para su salida** al mercado? | ASINFAR | Es procedente, el cambio de redacción sin embargo se deja la palabra "autorización de liberación del producto al mercado", quedando el numeral de la siguiente manera "¿El contrato establece el procedimiento de liberación del producto para la venta o emisión del certificado de análisis? ¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o la emisión del certificado de análisis ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote fue manufacturado y revisado en cumplimiento con los requerimientos de autorización **de liberación del producto** al mercado?" |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 3. Numeral 8.2.12**<br>8.2.12 ¿Denuncias, quejas y reclamos? | Cambio de redacción del numeral<br>Cambio en la redacción. Se cambia por "denuncias" por "peticiones" nombre más conocido. PQR | ASINFAR | Es procedente incluir la presentación de peticiones, quejas y reclamos, adicional a las denuncias. |
| | **Anexo 3. Numeral 12.8.1**<br>12.8.1 ¿Las operaciones de manufactura se realizan en áreas clasificadas y acorde al riesgo de contaminación (por partículas viables y no viables) y al grado de limpieza que requiere cada operación de manufactura? | Eliminar numeral | ASINFAR | No es procedente su eliminación por cuanto para la manufactura de productos no estériles también se requiere calificación del sistema de aire. |
| | **Anexo 3. Numeral 12.8.2**<br>12.8.2 ¿Las condiciones particuladas en "estado de reposo" son alcanzadas en ausencia del personal operativo luego de un breve periodo de "limpieza" o "tiempo de recuperación" por ejemplo de alrededor de 15 a 30 minutos, dicho "tiempo de recuperación" se determina acorde a lo establecido en la guía ISO 14644? | Eliminar numeral | ASINFAR | No es procedente su eliminación, porque el desafío de la recuperación del sistema de aire permite conocer el tiempo el cual toma en volver a las condiciones calificadas. |
| | **Anexo 3. Numeral 12.24**<br>12.24 ¿La validación de limpieza involucra tres lotes en las mismas áreas, con los equipos, instrumentos e instalaciones en donde se manufacturan los productos? | Inclusión de Valoración | ASINFAR | Es procedente, el valor asignado es Crítico "C". |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 3. Numeral 13.1**<br>13.1 ¿Los equipos están ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos de conformidad con las operaciones que se llevan a cabo? ¿Dichos equipos son propios de las áreas, para evitar su traslado entre áreas? | Se sugiere eliminar. Debería permitirse bajo protocolos adecuados | ASINFAR | No es procedente por cuanto ya se exige en el numeral 12.6 del informe 32 de la OMS y se deben tener áreas definidas y dotadas con los equipos necesarios de acuerdo a los procesos establecidos |
| | **Anexo 3. Numeral 13.1.1**<br>13.1.1 ¿La ubicación de los equipos facilita la limpieza y mantenimiento? | Inclusión de Valoración | ASINFAR | Es procedente, el valor asignado es Mayor “M” |
| | **Anexo 3. Numeral 14.10**<br>14.10 (…) ¿Los recipientes son limpiados y etiquetados, con la información prescrita, cuando es necesario? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, el cambio de la palabra “prescrita” por “establecida”, quedando el numeral de la siguiente manera “¿Los recipientes son limpiados y etiquetados, con la información **establecida**, cuando es necesario?” |
| | **Anexo 3. Numeral 14.14**<br>14.14 ¿Se realiza prueba de identidad a cada recipiente de materia prima (ingredientes activos y excipientes)?<br>¿Los recipientes de material a granel que ha sido muestreado, se encuentra identificado? | Cambio del numeral en cuanto incluir que en el muestreo “Se puede utilizar un método estadístico representativo” | ASINFAR | Se sobre entiende que la materia prima se debe muestrear al 100%, sin embargo para el caso de los excipientes quedara de la siguiente manera en el anexo 3 numeral 14.14 “¿Se realiza prueba de identidad a cada recipiente de materia prima (ingrediente farmacéutico activo) **y al menos un muestreo estadísticamente representativo del lote de excipiente, cuando el proveedor se encuentre calificado?”** Ahora numeral 14.18 |
| | **Anexo 3. Numeral 15.25** | Eliminar un espacio en blanco | ASINFAR | Es procedente. |

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 3. Numeral 16.12**<br>¿La contaminación cruzada se evita mediante las adopciones de algunas de las siguientes técnicas?<br>(a) llevar a cabo la producción en áreas dedicadas y autocontenidas (pueden ser requeridos para productos tales como las penicilinas, las vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y otros); C<br>(b) la realización de la producción por campaña (separación en el tiempo), seguido de la limpieza apropiada de acuerdo con un procedimiento de limpieza validado; C<br>(c) proporcionar esclusas de aire diseñados apropiadamente, diferenciales de presión, y los sistemas de suministro y de extracción de aire; C<br>(d) reducir al mínimo el riesgo de contaminación causada por la recirculación o re-entrada de aire sin tratamiento adecuado o insuficientemente tratado; C<br>(e) el uso de ropa protectora cuando los productos o materiales son manejados; C<br>(f) el uso de procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida; C<br>(g) el uso de un "sistema cerrado" en la producción; I<br>(h) la detección de residuos; C<br>(i) el uso de etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos. C | Se deberían separar los puntos | ASINFAR | Es procedente separar cada ítem del numeral. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 3. Numeral 16.19**<br>16.19 ¿Los recipientes para el llenado son limpiados antes del llenado?<br>¿Se tiene un procedimiento que evite y minimice cualquier tipo de contaminación, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas? | Se solicita que se modifique el numeral en cuanto permitir niveles | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera **"¿Se evita y elimina cualquier tipo de contaminación, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas acorde a las especificaciones establecidas?"** Ahora numeral 16.27 |
| | **Anexo 3. Numeral 16.32**<br>16.32 ¿Los controles en línea se llevan de manera regular sobre el producto durante el acondicionamiento e incluyen al menos las verificaciones sobre?:<br>(a) el aspecto general de los envases y empaques;<br>(b) si los envases y empaques están completos;<br>(c) si se usan los productos y materiales correcto de acondicionamiento;<br>(d) si cualquier sobreimpresión es correcta;<br>(e) el funcionamiento correcto de los controles de la línea. | Solicita eliminar parcialmente el literal e) del numeral<br>(e) el funcionamiento correcto de los monitores de la línea. | ASINFAR | Es procedente, por cuanto se debe verificar el funcionamiento correcto de los monitores en línea en caso que se cuente con ellos, modificando la redacción así "el funcionamiento correcto de los monitores de la línea, cuando se cuente con ellos.<br>f)Las muestras tomadas de la línea de acondicionamiento no deben ser devueltas a la línea de producción" |
| | **Anexo 3. Numeral 17.26**<br>17.26 ¿La estabilidad es determinada antes de la comercialización y después de cualquier cambio significativo en los procesos, equipos, materias primas, materiales de envase primario y ha sido informado a las autoridades sanitarias competentes, **cuando sea necesario**? | Cambio de redacción del numeral para dar mayor claridad | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿La estabilidad es determinada antes de la comercialización y después de cualquier cambio significativo en los procesos, equipos, materias primas, materiales de envase primario y ha sido informado a las autoridades sanitarias competentes, **de acuerdo con la normatividad vigente**?" Ahora numeral 17.40 |
| | **Anexo 4. Numeral 2.1**<br>2.1 ¿Existe procedimiento escrito para sanitización de las áreas limpias el cual establece la limpieza profunda? | Concepto de limpieza profunda | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿Existe procedimiento escrito para sanitización de las áreas limpias el cual establece los tipos de limpieza empleados?" |

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 4. Numeral 2.13**<br>2.13 ¿Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes utilizados en áreas grado A y B son esterilizadas antes de su uso? | Cambio de redacción del numeral incluyendo "DEPENDIENDO DEL RIESGO DE CONTAMINACION MICROBIOLÓGICA DE LOS PRODUCTOS" | ASINFAR | No es procedente, debido que las áreas grado A y B deben ser protegidas de cualquier entrada de microorganismos manteniendo el proceso aséptico tal como lo define el capitulo <1116> de la Farmacopea Americana (USP 38) "*un proceso aséptico es aquel que previene la contaminación mediante la exclusión de microorganismos*." |
| | **Anexo 4. Numeral 2.14**<br>2.14 ¿Para la descontaminación de los lugares de difícil acceso de las áreas limpias los agentes sanitizantes son aplicados por aspersión? | Cambio de redacción del numeral | ASINFAR | El cambio sugerido ya se encuentra contemplado en el proyecto sometido a consulta pública. |
| | **Anexo 4. Numeral 3.2**<br>3.2 ¿La clasificación de las áreas de acuerdo a su estado de limpieza es realizada acorde con la guía ISO 14644 para la determinación de la concentración de partículas en el ambiente, (determinación de número de locaciones a muestrear, cálculo del tamaño de la muestra y la evaluación de la clasificación a partir de los datos obtenidos)? | Cambio de redacción del numeral | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿La clasificación de las áreas de acuerdo a su estado de limpieza es realizada **de acuerdo** con la **norma** ISO 14644-**2** para la determinación de la concentración de partículas en el ambiente, (determinación de número de locaciones a muestrear, cálculo del **volumen** de la muestra y la evaluación de la clasificación a partir de los datos obtenidos)?" |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 4. Numeral 3.6**<br>**3.6** ¿Para la manufactura de productos estériles cuentan con cuatro grados de áreas limpias?<br><br>¿En grado A se realizan las operaciones de alto riesgo como el llenado aséptico y conexiones asépticas, normalmente tales operaciones se realizan en estaciones de trabajo de flujo de aire unidireccional? ¿La velocidad del aire en dichas estaciones es homogénea entre 0.36 y 0.54 m/s? ¿La prueba se realiza en una posición definida entre 15 y 30 cm de la superficie del filtro terminal o del sistema de distribución de aire y la velocidad en el punto de trabajo es mayor o igual 0.36 m/s basados en la guía ISO 14644 vigente? | Cambio de redacción del numeral | ASINFAR | El cambio sugerido ya se encuentra contemplado en el proyecto sometido a consulta pública. |
| | **Anexo 4. Numeral 3.15**<br>**3.15** ¿El límite de cambios por hora corresponde a no menos de 20 cambios por hora para grados B, C y D o el número de cambios de hora es el adecuado para el tamaño del área de trabajo, equipos y personal presentes en ella y está correctamente justificado? | Cambio de redacción en el numeral | ASINFAR | No es procedente, por cuanto el número de cambios por hora no puede ser fijo y puede cambiar si existe una justificación del mismo, por ejemplo esclusas de cambio de vestimenta. |
| | **Anexo 4. Numeral 3.24**<br>3.24 ¿Para la clasificación de áreas Grado B (en reposo) la clasificación de partículas en el aire es ISO 5 para ambos tamaños de partícula considerados? | Cambio de redacción en el numeral “es una exigencia innecesaria porque se maneja a través de los requerimientos de cabinas” | ASINFAR | No es aplicable la modificación, por cuanto la sugerencia no guarda relación con lo descrito el numeral. |
| | **Anexo 4. Numeral 3.25**<br>3.25 ¿Para áreas Grados C y D en reposo y en operación la clasificación de partículas en el aire es ISO 7 y 8 respectivamente? | Cambio de redacción en el numeral | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera “¿Para áreas Grados C y D en reposo es ISO 7 y en operación la clasificación de partículas en el aire es ISO 8?” |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 4. Numeral 3.29**<br>3.29 ¿Los contadores de partículas portátiles tienen una tubería de tramo corto para el muestreo? | Cambio de redacción en el numeral<br>¿Los contadores de partículas portátiles tienen un tramo MENOR DE 2 METROS de tubería para el muestreo? | ASINFAR | No se deja un valor especifico de la longitud del tramo corto, quedando el numeral de la siguiente manera " ¿Los contadores de partículas portátiles tienen una tubería de tramo corto para el muestreo acorde a la guía ISO 14644?” |
| | **Anexo 4. Numeral 3.30**<br>3.30¿Para los sistemas de flujo de aire unidireccional se utilizan las muestreadores de cabeza isocinéticas? | Cambio de redacción en el numeral<br>¿Para los sistemas de flujo de aire unidireccional se utilizan EL ACCESORIO isocinetico? | ASINFAR | Se elimina la palabra “cabeza”, quedando el numeral de la siguiente manera “¿Para los sistemas de flujo de aire unidireccional se utilizan las muestreadores isocinéticos?” Se trata del numeral 3.29 |
| | **Anexo 4. Numeral 3.35**<br>3.35 ¿Para zonas grado A el monitoreo de partículas se realiza durante toda la duración de los procesos críticos de fabricación incluyendo el montaje de los equipos salvo en aquellos casos donde el contador pudiera dañarse por contaminantes provenientes del proceso o presentar riesgo, por ejemplo el caso de procesos de microorganismos vivos o materiales radiológicos? ¿En tales casos el monitoreo se realiza durante las operaciones de puesta a punto de equipos antes de la exposición del contador de partículas al riesgo de contaminación? | Eliminación del numeral<br>Este requerimiento es muy complejo y costoso, y su utilidad es marginal frente a otros requerimientos como la calificación de los filtros, la medición rutinaria del material particulado, y la esterilización final de los productos entre otros. Tiene sentido en los sistemas cerrados de producción, pero en la práctica hace casi inviables los sistemas abiertos | ASINFAR | La Farmacopea americana (USP 38) en su capítulo <1116>, reconoce que “Los ambientes de procesamiento aséptico son mucho más críticos en lo que respecta a riesgos para el paciente que los ambientes controlados que se usan para otras operaciones de fabricación” “A diferencia de la contaminación microbiana, en la que los datos experimentales sugieren que los humanos representan la única fuente significativa, las partículas no viables pueden surgir tanto de humanos como del equipo de procesamiento” “El monitoreo de microorganismos no viables y partículas en el ambiente es una función de control importante puesto que ambos son necesarios para satisfacer los requisitos farmacopeicos de los productos en relación con Materia extraña y Partículas y Esterilidad en Inyectables <1>”. Por lo tanto no es procedente. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 4. Numeral 5.5**<br>5.5 ¿La manipulación y llenado de productos preparados asépticamente, así como la manipulación de equipos estériles expuestos es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B)? | Cambio de redacción en el numeral<br>Es posible mantener Grado A con C circundante en ciertas condiciones | ASINFAR | No es procedente el cambio, por cuando ya se encuentra contemplado la posibilidad de utilizar área circundantes grado C para áreas grado A, solamente para productos con esterilización terminal conforme se establece el numeral 4.4 debido a riesgo de contaminación microbiológica.<br>4.4 ¿El llenado de productos para esterilización terminal que se realiza en las condiciones de baja velocidad de operación, recipientes de boca ancha, productos de administración parenteral o si es expuesto por algunos segundos antes del sellado se realiza en áreas grado (A) y con ambiente circulante al menos grado C? |
| | **Anexo 4. Numeral 6.13**<br>6.13 ¿Se toman especiales cuidados para asegurar que la validación no comprometa los procesos? | Cambio de redacción en el numeral<br>¿Se toman especiales cuidados para asegurar que la validación **corresponda a** los procesos? | ASINFAR | **Es procedente,** sin embargo no en lo referente a incluir "corresponda a los procesos", quedando el numeral de la siguiente manera "¿Se toman especiales cuidados para asegurar que la validación no comprometa los procesos rutinarios de producción?" Se trata del numeral 6.11 |
| | **Anexo 4. Numeral 6.14**<br>6.14 ¿Se monitorea el cumplimiento de las especificaciones químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas, cuando lo requiera, a los diferentes tipos de agua? | Cambio de redacción en el numeral<br>¿Se monitorea el cumplimiento de las especificaciones químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas a los diferentes tipos de agua **según corresponda**? | ASINFAR | El cambio sugerido ya se encuentra contemplado en el proyecto sometido a consulta pública. |
| | **Anexo 4. Numeral 6.19**<br>6.19 ¿Las condiciones de temperatura y humedad son cómodas para personal operativo? | Cambio de redacción en el numeral<br>¿Los uniformes del personal están acordes con las condiciones de temperatura y humead? | ASINFAR | El cambio sugerido ya se encuentra contemplado en el proyecto sometido a consulta pública. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 4. Numeral 6.24**<br>6.24 ¿El tiempo entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización es tan corto como sea posible? | Cambio de redacción en el numeral<br>¿El tiempo entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización **no presenta demoras evitables**? | ASINFAR | Es procedente el cambio, sin embargo queda de la siguiente manera "¿El tiempo entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización **es tan corto como sea posible y sin demoras evitables**?" Se trata del numeral 6.22. |
| | **Anexo 4. Numerales 6.27 y 6.28**<br>6.27 ¿La biocarga del producto es monitoreado antes de su esterilización?<br>6.28 ¿Está definido el límite de la biocarga del producto antes de su esterilización? | Este requerimiento es nuevo y supone también un costo adicional. | ASINFAR | Estos requerimientos no son nuevos, fueron establecidos en el informe 32 de la OMS de 1992 acogido por el la Resolución 3183 de 1995 en sus numerales: 17.49,"Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto debe pasarse a través de un filtro esterilizador". Y 17.44 "Es preciso reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas y la "carga biológica" debe ser verificada antes de la esterilización." |
| | **Anexo 4. Numeral 6.32**<br>¿Se valida la eficacia de los sistemas nuevos de procesado y esa validación se repite a intervalos regulares o cuando se ha realizado un cambio importante en los procesos o equipos? ¿Se valida la eficacia de los sistemas nuevos de procesado y esa validación se repite a intervalos regulares o cuando se ha realizado un cambio importante en los procesos o equipos? | Cambio de redacción en el numeral<br>¿Se valida la eficacia de los cambios en el proceso y esa validación se repite a intervalos regulares o cuando se ha realizado un cambio importante en los procesos o equipos? | ASINFAR | No es procedente el cambio de "sistema nuevos de procesado" a "cambios en el proceso", por cuanto el numeral también pretende evaluar los cambios que se han hecho a los sistemas involucrados en el proceso de manufactura. |
| | **No se identifica el numeral** | elemento de trazabilidad que no se visualiza en la propuesta | ASINFAR | No se identifica el numeral, por lo tanto no es posible dar respuesta. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 4. Numeral 12**<br>12. ESTERILIZACIÓN POR GASES | Cambio de redacción<br>12. ESTERILIZACIÓN POR GASES Y ASPERSIÓN | ASINFAR | La aspersión contempla la forma de esterilización empleando gases. Por lo tanto, no se acoge. |
| | **Anexo 4. Numeral 15.3**<br>15.3 (….)<br>¿Las puertas abatibles abren hacia el lado de mayor presión y cuentan con mecanismos de cierres mecánicos o automáticos? | Cambio de redacción | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "Las puertas abatibles abren hacia el lado de **alta** presión y **se cierran automáticamente**" |
| | **Anexo 4. Numeral 15.7**<br>15.7 ¿Están excluidos los sumideros y drenajes en las áreas (A) y (B) donde se desarrollan operaciones asépticas? ¿En caso de haberse instalado están diseñadas, ubicadas y son mantenidas para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica y cuentan con trampas de cierre para evitar el reflujo? | Cambio de redacción | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "¿**no existen** sumideros y drenajes en las áreas (A) y (B) donde se desarrollan operaciones asépticas? ¿En caso de haberse instalado están diseñadas, ubicadas y son mantenidas para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica y cuentan con trampas **con** cierre **de aire** para evitar el reflujo? Se trata del numeral 15.7. |
| | **Anexo 4. Numeral 15.13**<br>15.13 ¿Está establecido mecanismo (interbloqueo) para evitar la apertura de puertas de las esclusas simultáneamente? ¿Está dotado de un sistema de alarmas visuales y/o sonoras para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez? | Estos sistemas no están siendo requeridos. Necesitarán inversión. | ASINFAR | El requerimiento actualmente es verificado en todas las inspecciones, fue establecido en el informe 32 de la OMS de 1992 acogido por el la Resolución 3183 de 1995 en su numeral 17.23 "Las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Se debe contar con un sistema de cierre interbloqueado y con un sistema de alarma visual y/o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez." |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 4. Numeral 15.21**<br>15.21 ¿Está restringido el acceso a las zonas grado (A) de llenado por medio de barreras físicas? | Cambio de valoración, debe ser informativa | ASINFAR | No es procedente, cambiar la valoración a "informativo" ya que la protección de la "zona critica" es fundamental y se encuentra acorde a lo estipulado en el capítulo <1116> de la Farmacopea Americana (USP 38) |
| | **Anexo 4. Numeral 16.3**<br>16.3 ¿Los equipos de las áreas limpias están con servicios que permiten realizar la operación, el mantenimiento y la reparación desde fuera del área? | Cambio de valoración, debe ser informativa | ASINFAR | Es procedente el cambio, la valoración es "informativa" |
| | **Anexo 4. Numeral 16.6**<br>16.6 ¿Todos los equipos, incluyendo los esterilizadores, sistemas de filtración de aire, filtros de gases y de venteo, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua están sujetos a mantenimiento planificado, validación y seguimiento documentado? | Es deseable el estándar presentado | ASINFAR | Con el comentario se asume que están de acuerdo con el requisito establecido. |
| | **Anexo 4. Numeral 16.9**<br>16.9 ¿El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida de manera que se previene el crecimiento de microorganismos como por ejemplo circulación constante a temperatura superior a 70°C o a no más de 4°C? | Cambio de redacción<br>Se elimina "como por ejemplo circulación constante a temperatura superior a 70°C y a no más de 4°C"? | ASINFAR | No es procedente, el numeral muestra únicamente un ejemplo ilustrativo. |
| | **Anexo 4. Numeral 17.12**<br>17.12 ¿El equipo empleado para el grafado de viales se encuentra ubicado en una estación separada dotada con una adecuada extracción de aire? | Se propone eliminar la expresión "dotada con una adecuada extracción de aire", ya que se considera un requerimiento innecesario. | ASINFAR | Es procedente la modificación del numeral, quedando de la siguiente manera:<br>¿El equipo empleado para el grafado de viales se encuentra ubicado en una estación **de trabajo grado A** ? |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 4. Numeral 18**<br>18. TECNOLOGÍA DE AISLAMIENTO (SEPARACIÓN) | Cambio de redacción | ASINFAR | Es procedente, quedando el numeral de la siguiente manera "TECNOLOGÍA DE AISLAMIENTO – SEPARACIÓN (los siguientes numerales son aplicables para las empresas que cuenten con estos sistemas) |
| | **Anexo 4. Numeral 18.1**<br>18.1 ¿Cuentan con tecnología de aislamiento y dispositivos de transferencia a fin de disminuir el riesgo contaminación Biológica? ¿Se encuentra el aire circundante al aislador calificado? | Hay que separar la pregunta convirtiéndola en informativa.¿Cuentan con tecnología de aislamiento y dispositivos de transferencia a fin de disminuir el riesgo contaminación Biológica? | ASINFAR | No es procedente, por cuanto el título de esta sección específica que solo es aplicable para las empresas que cuenten con estos sistemas. |
| | **Anexo 4. Numeral 2.6**<br>2.6 ¿Se encuentran validadas la efectividad y eficacia de los sanitizantes aplicados en los diferentes materiales? | Debería ser más explícito acerca de cuáles serían los criterios que se espera contenga la validación. | AFIDRO | No es procedente incluir todos los criterios ya que se encuentran referenciados en las farmacopeas oficiales en Colombia, sin embargo se puede cambiar la redacción del texto quedando de la siguiente manera "¿Se encuentran validadas la efectividad y eficacia de los sanitizantes aplicados en los diferentes materiales acorde a lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes en Colombia?" |
| | **Anexo 4. Numeral 3.10**<br>3.10 ¿Qué rango de velocidad del flujo unidireccional de aire fue encontrado en los aisladores asépticos? ¿si se dispone de aisladores asépticos se tienen los protocolos y reportes de calificación de instalación, operación y desempeño? ¿Los parámetros de trabajo son acorde a la criticidad de las operaciones y productos que se manipulan? | 1. No debería ser Informativo<br>2. Es importante precisar aún más cuales son los rangos de aceptación y criterios de criticidad y las especificaciones. | AFIDRO | Es procedente el cambio de valoración, el cual es "Crítico", sin embargo los rangos de aceptación ya están definidos en el proyecto de norma para grados A, contenidos en capítulo 3 del anexo 4. |

## Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

| TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **No** | **NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN** | **COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA** | **SOLICITANTE** | **RESPUESTA INVIMA-MSPS** |
| | **Anexo 4. Numeral 3.11**<br>3.11 ¿Cuáles son los niveles de filtración de las unidades manejadoras que asisten a las áreas limpias? | Es importante precisar el rango de los niveles de filtración aceptados, está planteado muy general. Recomendamos definir unos rangos aceptables | AFIDRO | No es procedente, por cuanto los niveles de filtración dependen únicamente de los requisitos de diseño de cada planta que aseguren el cumplimiento de las condiciones de clasificación de las mismas. |
| | **Anexo 4. Numeral 3.49**<br>3.49 ¿Las condiciones particuladas en "estado de reposo" son alcanzadas en ausencia del personal operativo luego de un breve periodo de "limpieza" o "tiempo de recuperación" por ejemplo de alrededor de 15 a 30 minutos, dicho "tiempo de recuperación" se determinada acorde a lo establecido en la guía ISO 14644? | Recomendamos cambiar por: "de acuerdo a la condición validada del área, mínimo 15º 30 minutos" | AFIDRO | El cambio sugerido ya se encuentra contemplado en el proyecto sometido a consulta pública. |
| | **Anexo 4. Numeral 16.9**<br>16.9 ¿El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida de manera que se previene el crecimiento de microorganismos como por ejemplo circulación constante a temperatura superior a 70°C o a no más de 4°C? | Es importante aclarar en la pregunta que la condición de 70°C es loop caliente y confirmar si 4°c es correcto para loop frio. | AFIDRO | Es procedente el cambio, quedando el numeral de la siguiente manera "¿El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida de manera que se previene el crecimiento de microorganismos como por ejemplo circulación constante a temperatura superior a 70°C ("loop caliente") o a no más de 4°C ("loop frío)?" |