

INFORME TÉCNICO

Análisis del Impacto Regulatorio relacionado al riesgo en la salud pública por la comercialización de gases medicinales que no cumplan las Buenas Prácticas de Manufactura, afectando la disponibilidad de gases medicinales de calidad.

**Directora Técnica de Elaboración, Evaluación y Mejora
Continua de Normativa, Protocolos y Procedimientos**

ARCSA-INF-DTNS-2025-0XX

Fecha de Elaboración: XX/09/2025

Índice

1. Datos Generales.....	3
2. Definición del problema.....	3
3. Definición de objetivos.....	6
4. Identificación de posibles alternativas de solución.....	6
5. Análisis y valoración de impactos.....	7
6. Comparación y selección de alternativas.....	8
7. Implementación y evaluación de la alternativa seleccionada.....	11
8. Consulta pública en el AIR.....	13
9. Anexos.....	13
10. Firmas de Responsabilidad.....	¡Error! Marcador no definido.

1. Datos Generales

Nombre de la entidad:	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez
Título del AIR:	Análisis del Impacto Regulatorio relacionado al riesgo en la salud pública por la comercialización de gases medicinales que no cumplan las Buenas Prácticas de Manufactura, afectando la disponibilidad de gases medicinales de calidad
Responsable	Coordinador General Técnico de Regulación para la Vigilancia y Control Sanitario
Contacto	jorge.bejarano@controlsanitario.gob.ec

2. Definición del problema

Un gas medicinal, conforme la definición de la norma ISO 10286:2022, es aquel gas para uso médico destinado a ser administrado a pacientes, con acción farmacológica y clasificado como un producto medicinal. Los gases medicinales, en especial el oxígeno, son componentes esenciales e irremplazables en la atención al paciente, desempeñando un papel vital en una amplia gama de procedimientos médicos y terapias. La pandemia de COVID-19, particularmente, enfatizó la demanda crítica de oxígeno medicinal y la imperativa necesidad de cadenas de suministro que sean robustas y confiables. Enfatizando que, productos de calidad inferior o contaminados pueden tener consecuencias graves para la salud del paciente, llegando incluso a provocar lesiones graves o la muerte. Para mitigar estos riesgos, se requiere la aplicación de estrictas Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que aseguren la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza de los gases medicinales a lo largo de todo su ciclo de vida.

En el Ecuador, los lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura para los gases medicinales se detallan en el Acuerdo Ministerial Nro. 763 (publicado en Registro Oficial Nro. 296 del 19 de marzo del 2004), documento que fue pionero en regulación local en su fecha de emisión, pero que en la actualidad carece de controles analíticos avanzados, de directrices claras para las validaciones e integridad de datos, y del enfoque de gestión basado en riesgos. Es importante enfatizar, que si no se siguen las normas de buenas prácticas de manufactura (BPM) para gases medicinales, por ejemplo, en la producción y el control de oxígeno industrial, la pureza y el contenido de oxígeno podrían verse afectados. La posible contaminación del oxígeno industrial con partículas viables e inviables, incluidas otras impurezas, podría suponer un riesgo para los pacientes cuando se utiliza dicho gas con fines medicinales, y el oxígeno industrial en ningún caso debe utilizarse como gas medicinal.

Ante el incremento de la demanda de gases medicinales a nivel internacional, que se suscitó en la pandemia de COVID-19, la Organización Mundial de la Salud (OMS) evidenció la urgencia de contar con directrices actualizadas y armonizadas de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales, motivo por el cual emitió a través del Informe Nro. 56 de la Serie de Informes Técnicos Nro. 1044 del 2022, el Anexo 5 “Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales”.

Entre las principales diferencias identificadas entre los lineamientos descritos en el Acuerdo Ministerial Nro. 763 y el Anexo 5 del Informe Nro. 56 de la Serie de Informes Técnicos Nro. 1044 del 2022, se detallan los siguientes:

Tabla 1. Comparación regulatoria entre el Acuerdo Ministerial Nro. 763 y el Anexo 5 del Informe Nro. 56 de la OMS

Aspecto	Acuerdo Ministerial Nro. 763	Anexo 5 del Informe Nro. 56 de la OMS
Alcance	Establece principios básicos de producción, llenado, almacenamiento y distribución.	Incluye verificación de integridad de cilindros, control de contaminantes y validación continua de procesos.
Sistema de Gestión de Calidad	Documentado, asegura calidad y seguridad. Define organización y áreas. No menciona Gestión de Riesgos de Calidad explícitamente como sistema.	Documentado, integral, responsabilidad de la alta dirección. Incorpora las Buenas Prácticas en todo el ciclo de vida. Incluye la Gestión de Riesgos de Calidad de forma explícita.
Gestión de Riesgos de Calidad	Abordaje de riesgos implícito a través de controles específicos (ejemplo: prevención de mezclas, calibración), pero no como sistema explícito de Gestión de Riesgos de Calidad.	Integra explícitamente la Gestión de Riesgos de Calidad como un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos a lo largo de todo el ciclo de vida del producto.
Infraestructura	Define requerimientos generales de infraestructura (pisos, paredes, áreas de limpieza).	Exige segregación de áreas, flujo unidireccional, sistemas de purga validados y control ambiental específico.
Control de calidad	Nivel de calidad controlado durante proceso. Lotes definidos. Análisis y liberación por persona cualificada. Muestreo y pruebas.	Pruebas de lote (identidad, potencia, pureza) según autorización/farmacopea. Procedimiento de muestreo autorizado. Liberación por persona cualificada.
Equipos	Estanqueidad y mantenimiento periódico de líneas y cilindros.	Documentación exhaustiva de mantenimiento, verificación validada y registros electrónicos.
Integridad de datos	Capítulo de Informática, cubre procedimientos, manuales, copias de seguridad, validación y acceso restringido, pero no enfatiza la integridad de	Énfasis explícito en buenas prácticas de documentación y la integridad de datos.

	datos como concepto central.	
Producción	Llenado de cilindros/producción a granel. Prohibición de fabricación simultánea de diferentes gases. Registros de operaciones. Chequeos pre-llenado (ejemplo: presión hidrostática, olor).	En equipos cerrados, control de contaminación. Registros de lote detallados, trazabilidad. Prevención de confusiones. Chequeos pre-llenado, prueba de fugas.
Documentación y trazabilidad	Establece organigramas, manual de funciones, registros de inspección.	Enfoque al control de cambios, manejo de desviaciones, reporte por lote, sistema de gestión de calidad basado en riesgos.
Cualificación y validación	Cualificación de equipos. Pruebas hidrostáticas, de fugas. Validación de procesos de control (ASU).	Alcance basado en principios de Gestión de Riesgos de Calidad. Documentación de procedimientos, protocolos y registros.
Personal	Cualificado, capacitado, descripciones de puestos, programas de formación anuales, controles médicos específicos.	Cualificado, experimentado, formación en Buenas Prácticas continua, conciencia de peligros.
Autoinspección, Auditorías de Calidad y Aprobación de Proveedores	Equipos de auditoría interna, plan de auditoría. Auditorías externas de ARCSA. Cualificación de proveedores.	Autoinspecciones rutinarias, auditorías de calidad externas. Evaluación y aprobación de proveedores/contratistas con auditorías.
Almacenamiento, Distribución y transporte	Procedimientos escritos, separación de gases/etapas, método FIFO (First In First Out), áreas identificadas. Protección de cilindros. Espacios separados en camiones.	Procedimientos escritos, control de acceso, capacidad adecuada, protección, segregación de estados/gases. Vehículos adecuados, registros detallados.
Quejas, Retiradas y Devoluciones	Persona/departamento responsable. Procedimientos escritos para investigación, registro, acciones correctivas. Notificación a autoridad para retiradas.	Procedimientos escritos, investigación detallada, seguimiento, documentación. Notificación a autoridades para problemas graves.

Fuente: Elaboración propia.

Conforme lo establecido en el Informe técnico ARCSA-INF-DTBPYP-MED-2025-030, de fecha 01 de julio de 2025, elaborado por la Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación Sanitaria Obligatoria y Autorizaciones, y la Dirección Técnica de Buenas

Prácticas y Permisos, cuentan con registro sanitario vigente treinta y siete (37) gases medicinales (28 gases medicinales son de fabricación nacional y 9 son de fabricación extranjera) y existen dieciocho (18) establecimientos farmacéuticos nacionales certificados actualmente con buenas prácticas de manufactura para gases medicinales y ocho (8) laboratorios farmacéuticos de gases medicinales extranjeros. Los ocho (8) laboratorios farmacéuticos extranjeros han sido inspeccionados para verificar su cumplimiento en Buenas Prácticas de Manufactura por autoridades de alta vigilancia sanitaria.

En este contexto, los estándares internacionales, como los emitidos por la OMS, contribuyen a garantizar la coherencia global en la producción de productos farmacéuticos y la protección del paciente a escala mundial. La inclusión de tales directrices internacionales en la regulación nacional es fundamental para que el país mejore su sistema de salud y asegure el acceso a medicamentos seguros y eficaces.

3. Definición de objetivos

Analizar los posibles impactos positivos y negativos que las alternativas planteadas generen y poder establecer la mejor opción para resolver la problemática identificada.

Finalmente, con esta intervención la ARCSA espera:

- a. Mejorar la eficiencia del proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura de laboratorios farmacéuticos de gases medicinales, reduciendo el tiempo promedio de atención de solicitudes del proceso de certificación;
- b. Armonizar las directrices de buenas prácticas de manufactura de gases medicinales con estándares internacionales, con la finalidad de garantizar una mayor calidad y consistencia en los gases medicinales y fortalecer la resiliencia del sistema de atención sanitaria.

4. Identificación de posibles alternativas de solución

Alternativa 1. Mantener el Status Quo (no acción): Esta alternativa comprende mantener la situación actual, es decir, verificar el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura a los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales con las directrices establecidas en el Acuerdo Ministerial Nro. 763 a través del cual se emite el *“Reglamento que establece las normas de buenas prácticas de fabricación, llenado, almacenamiento y distribución de gases medicinales”* (publicado en Registro Oficial Nro. 296 del 19 de marzo del 2004). Sin embargo, la falta de actualización o reforma del marco regulatorio por parte del Estado, a través de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, representaría un riesgo para la garantía de calidad, seguridad y eficacia de los gases medicinales disponibles en el territorio nacional, lo que podría impactar de manera directa y negativa en la salud de los pacientes. Además, generaría desventajas competitivas para la industria nacional y una menor inversión extranjera al mantener un marco regulatorio percibido como menos robusto o desactualizado en comparación con normas globales.

Alternativa 2. Emisión de nuevos marcos legales: Esta alternativa comprende emitir un nuevo marco legal, que fortalezca el proceso de certificación de buenas prácticas de manufactura de gases medicinales con la armonización de las directrices emitidas por la Organización Mundial de la Salud, a través del Anexo 5 del Informe Nro. 56, y demás estándares internacionales. En esta alternativa se sustituiría el Acuerdo Ministerial Nro. 763, publicado en Registro Oficial Nro. 296 del 19 de marzo del 2004.

5. Análisis y valoración de impactos

Para el análisis y valoración de impactos de las alternativas regulatorias que podrían solucionar la problemática, se utilizará un Análisis Multicriterio.

El Análisis Multicriterio es una herramienta de apoyo para la toma de decisiones que permite evaluar varios criterios en un solo marco de análisis y brindar una solución integral a una problemática determinada.

Este Análisis Multicriterio considerará tres criterios (posibles impactos), los cuales se describen a continuación:

a. Legal. - Este criterio será analizado con base al impacto que tendrá la regulación para las personas naturales o jurídicas que sean propietarios, representantes legales, responsables técnicos, directores técnicos de los laboratorios farmacéuticos nacionales o extranjeros, en donde se fabriquen gases medicinales que vayan a comercializarse en el Ecuador. En este sentido, se plantean las siguientes preguntas:

1. ¿La opción regulatoria establece los requisitos y procedimiento que debe seguir el representante legal del laboratorio farmacéutico de gases medicinales para obtener la certificación de buenas prácticas de manufactura, sus modificaciones y renovación?
2. ¿La opción de “mantener el Status Quo” permite a la autoridad sanitaria nacional, a través de la ARCSA, verificar el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura de los laboratorios farmacéuticos extranjeros que quieran comercializar su producto (gas medicinal) en el Ecuador, y que no hayan sido inspeccionado antes por una autoridad de alta vigilancia sanitaria?

b. Administrativo. - Este criterio será analizado con base al impacto que tendrá la regulación para las personas naturales o jurídicas que sean propietarios, representantes legales, responsables técnicos, directores técnicos de los laboratorios farmacéuticos nacionales o extranjeros, en donde se fabriquen gases medicinales que vayan a comercializarse en el Ecuador. En este sentido, se plantean las siguientes preguntas:

1. ¿La implementación de la opción regulatoria implica más actividades obligatorias a realizar por parte del regulado?

2. ¿La implementación de la opción regulatoria le permitirá al laboratorio farmacéutico nacional de gases medicinales competir con laboratorios farmacéuticos de gases medicinales extranjeros, al armonizarse con estándares internacionales?
3. ¿La opción de “mantener el Status Quo” emplea como referencia a las normas técnicas ecuatorianas vigentes?
4. ¿La opción de “mantener el Status Quo” establece directrices de buenas prácticas de manufactura que estén armonizadas con estándares internacionales?

c. Social. - Este criterio será analizado con base a las afectaciones o beneficios que implicarían cada una de las posibles soluciones para la sociedad en general, principalmente los pacientes. En este sentido, se plantean las siguientes preguntas:

1. ¿Cómo impacta la emisión de la nueva opción regulatoria en la calidad de los gases medicinales que se comercializarán en el Ecuador?
2. ¿La opción de nuevos marcos legales tiene efecto sobre la salud de la sociedad en general?
3. ¿La regulación vigente ha sido eficaz para la certificación de buenas prácticas de manufactura a laboratorios farmacéuticos de gases medicinales?

6. Comparación y selección de alternativas

Una vez identificadas las 2 posibles soluciones a la problemática planteada, es necesario realizar un análisis comparativo de las soluciones que permitan identificar cuál de ellas es la más adecuada y generar el mayor impacto positivo sobre los administrados, el Estado y la sociedad en general.

En este sentido, utilizaremos el Proceso Analítico Jerárquico (AHP por sus siglas en inglés), este método nos permite seleccionar la mejor alternativa en función de las variables cualitativas definidas con anterioridad. Este método es matemáticamente robusto y permite realizar una comparación los criterios.

El análisis de las alternativas se realiza a través de una matriz de comparación pareada misma que utiliza la escala resumida en el siguiente cuadro:

Tabla 2. Valores de matriz de comparación pareada

Escala AHP	Rating	Recíproca.
Importancia extrema	9	1/9 (0,111)
	8	1/8 (0,125)
Importancia muy fuerte	7	1/7 (0,143)
	6	1/6 (0,167)
Fuerte importancia	5	1/5 (0,200)
	4	1/4 (0,250)
Importancia moderada	3	1/3 (0,333)
	2	1/2 (0,500)

Importancia igual	1	1
-------------------	---	---

Los valores pares de la tabla son utilizados para desempatar la valoración, en caso de no haber consenso, entre los involucrados respecto a las alternativas.

a) Comparación por pares – criterios

Inicialmente se realiza la comparación por pares de cada uno de los criterios establecidos (legal, administrativo y social) utilizando el método AHP. La tabla 3 resume las comparaciones y los porcentajes de ponderación calculados para cada criterio. Esta ponderación será utilizada para definir la mejor alternativa.

Tabla 3. Comparación por pares – criterios

Matriz de Comparación de Criterios			
Criterios	Legal	Administrativo	Social
Legal	1	1/7	1/7
Administrativo	7	1	7
Social	7	1/7	1

Las tablas 4, 5 y 6 resumen el análisis comparativo por pares para cada una de las alternativas desglosadas por cada uno de los criterios determinados.

Tabla 4. Matriz de Comparación de opciones – Criterio Legal

Matriz de Comparación de opciones – Criterio Legal			
Criterio	Alternativa	Mantener el Status Quo (no acción)	Emisión de nuevos marcos legales
LEGAL	Mantener el Status Quo (no acción)	1	1/5
	Emisión de nuevos marcos legales	5	1
TOTALES		6	1,2

Tabla 5. Matriz de Comparación de opciones – Criterio Administrativo

Matriz de Comparación de opciones – Criterio Administrativo			
Criterio	Alternativa	Mantener el Status Quo (no acción)	Emisión de nuevos marcos legales

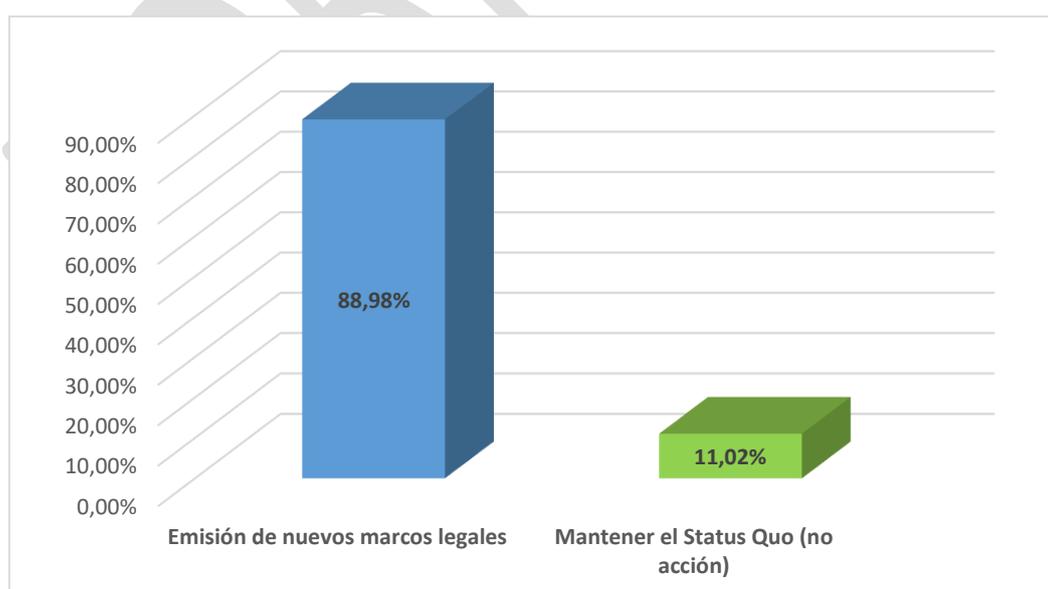
ADMINISTRATIVO	Mantener el Status Quo (no acción)	1	1/9
	Emisión de nuevos marcos legales	9	1
TOTALES		10	1,1111

Tabla 6. Matriz de Comparación de opciones – Criterio Social

Matriz de Comparación de opciones – Criterio Social			
Criterio	Alternativa	Mantener el Status Quo (no acción)	Emisión de nuevos marcos legales
SOCIAL	Mantener el Status Quo (no acción)	1	1/7
	Emisión de nuevos marcos legales	7	1
TOTALES		8	1,1429

Finalmente aplicando la metodología AHP a través de los porcentajes de cada uno de las opciones (tablas 4, 5 y 6) y la ponderación de los criterios (tabla 3), se obtuvo una calificación final expresada en porcentaje, utilizando una suma producto. Los resultados de ello se pueden visualizar de mejor manera en el gráfico 1.

Gráfico 1. Resultados del AHP



La emisión de una nueva regulación obtuvo una calificación de 88,98%, lo que supera de manera significativa a la opción: Mantener el Status Quo (no acción), que obtuvo una calificación del 11,02%.

b) Conclusiones AHP

Se plantearon y analizaron 2 alternativas para resolver la problemática identificada: Mantener el Status Quo (no acción) y la emisión de una nueva regulación para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales. Este análisis permitió generar una clasificación cualitativa de las alternativas planteadas.

La mejor opción para hacer frente a la problemática planteada es la emisión de una nueva regulación, la “*Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para las Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales*”, a través de la cual se armonizarán las directrices de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales con estándares internacionales y permitirá verificar el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura de los laboratorios farmacéuticos extranjeros que quieran comercializar su producto en el Ecuador y no hayan tenido inspecciones por agencias de alta vigilancia sanitaria.

7. Implementación y evaluación de la alternativa seleccionada

a) Mecanismos de implementación

Conforme lo indica el Decreto Ejecutivo Nro. 1290, publicado en el Suplemento del Registro Oficial Nro. 788 de 13 de septiembre de 2012 (última modificación: 3-mar.-2016), en su artículo 10, numeral 2, establece: “(...) 2. *Expedir la normativa técnica, estándares y protocolos para el control y vigilancia sanitaria de los productos y establecimientos descritos en el artículo precedente, de conformidad con los lineamientos y directrices generales que dicte para el electo (sic) su Directorio y la política determinada por Ministerio de Salud Pública (...)*”

En virtud del análisis realizado, la alternativa de emisión de una nueva regulación permitirá armonizar las directrices de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales con estándares internacionales, actualizar las normas técnicas ecuatorianas empleadas como referencia y verificar el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura de los laboratorios farmacéuticos extranjeros que quieran comercializar su producto en el Ecuador y no hayan tenido inspecciones por agencias de alta vigilancia sanitaria.

b) Cronograma de implementación

Tabla 7. Cronograma de implementación

Nro.	Actividad	Ago. 2025	Sept. 2025	Oct. 2025	Nov. 2025	Dic. 2025	Ene. 2026	Jul. 2026
------	-----------	--------------	---------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 12 de
25

1	Consulta pública del proyecto normativo y de la propuesta de análisis de impacto regulatorio	X	X					
2	Revisión jurídica del proyecto borrador de la Normativa Técnica Sanitaria y del Análisis de Impacto Regulatorio		X					
3	Notificación del proyecto normativo en la plataforma de la Organización Mundial del Comercio OMC/OTC			X	X			
4	Suscripción de la Normativa Técnica Sanitaria por parte de la Máxima Autoridad de la ARCSA.					X		
5	Publicación en Registro Oficial.						X	
6	Capacitación a los regulados de la normativa a través de las Coordinaciones zonales.							X

c) Indicadores de evaluación

Con el objetivo de brindar seguimiento y evaluación a la implementación de la “Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para las Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales”, se plantean los siguientes indicadores y metas:

Tabla 8. Indicadores de Seguimiento

Indicador	Forma de Medición	Metas	Medios de verificación
Tiempo de atención de solicitudes del proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales	Tiempo de atención de solicitudes en el periodo 2025 versus el Tiempo de atención de solicitudes en el periodo 2027	Reducir el tiempo promedio de atención de solicitudes del proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales	Reportes que emita la Dirección de Técnica de Buenas Prácticas y Permisos, o quien ejerza sus competencias

Número de laboratorios farmacéuticos certificados bajo las directrices armonizadas	Registro de laboratorios farmacéuticos certificados bajo el esquema armonizado	Lograr que el 100% de los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales cuenten con certificación BPM armonizada en un plazo de 6 años, contados a partir de la entrada en vigencia del nuevo proyecto normativo	Base de datos de los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales
--	--	--	--

8. Consulta pública en el AIR

Conforme el proceso de “Consulta pública” establecido en la Resolución ARCSA-DE-038-2020-MAFG a través de la cual se emite la “*Normativa Técnica Sustitutiva para la emisión de actos administrativos normativos contemplados en las atribuciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez*”, y a los lineamientos descritos en el Acuerdo No. MPCEIP-MPCEIP-2024-0079-A que expide la “*Normativa para la Aplicación de la Política de Estado de la Mejora Regulatoria*”; la propuesta de análisis de impacto regulatorio y el proyecto “*Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para las Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales*”, fueron publicados en “Consulta pública” con las siguientes características:

Información que se completará posterior del proceso de “Consulta pública”.

9. Anexos

A. Regulación internacional en el marco de las Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

El “*Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas*” de la OMS publicó mediante Anexo 5 del Informe Nro. 56 de la Serie de Informes Técnicos Nro. 1044 del 2022, la “*Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales*”. Este documento se centra en la producción, control, almacenamiento y distribución de los gases medicinales. Sin embargo, no cubre la fabricación de gases medicinales en hospitales ni en el hogar para uso personal. No obstante, los principios contenidos en este documento pueden aplicarse en dichos casos para garantizar que el oxígeno generado en hospitales o en el hogar sea adecuado para el uso previsto y cumpla con los estándares de calidad correspondientes.

A través de esta guía el Comité de Expertos de la OMS armonizó los lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura con otras directrices publicadas, tales como las directrices de la Unión Europea y aquellas establecidas por “Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)”, cubriendo varios aspectos de la producción, el control, el almacenamiento y la distribución, incluidos la gestión de la

calidad, el personal, la documentación, los retiros y devoluciones, la autoinspección, las instalaciones y los equipos, la calificación y la validación, y la mejora continua (Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, 2022).

Entre las definiciones contempladas en este Anexo, se detallan las siguientes:

- Gas medicinal: Cualquier gas o mezcla de gases clasificado como producto médico.
- Prueba de presión hidrostática: Una prueba realizada, según lo requieran las regulaciones nacionales o internacionales, para garantizar que los contenedores a presión puedan soportar presiones hasta la presión de diseño del contenedor.
- Sustancia activa gaseosa: Cualquier gas destinado a ser una sustancia activa para un producto médico o gas medicinal.

ARGENTINA

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), mediante Disposición 3602/2018 aprobó la “*Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores / Exportadores de Medicamentos de Uso Humano*” y a través de la Disposición 3827/2018 emite los anexos respectivos para el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, detallándose en el Anexo 14 las directrices para la fabricación de gases medicinales.

El Anexo 14 que establece los lineamientos de BPM para gases medicinales aclara que la fabricación de los gases medicinales debe cumplir adicionalmente los requisitos básicos de la Resolución (MS) N°1130/00. El Anexo 14 no cubre la fabricación y manejo de gases medicinales en hospitales, como así tampoco comprende el llenado de termos en el domicilio del paciente.

El Anexo 14 contempla las siguientes secciones:

- a. Fabricación de las sustancias activas de gases. Establece que las sustancias activas de gases pueden prepararse por síntesis química (tamiz molecular) u obtenerse de fuentes naturales (aire), tras una etapa de purificación (por ejemplo: en una planta de separación de aire).
- b. Fabricación de gases medicinales, el cual contempla los siguientes apartados:
 - Personal.
 - Instalaciones y equipos.
 - Documentación.
 - Producción.
 - Control de calidad.
 - Transporte de gases envasado (Disposición 3827/2018, 2018).

Se mencionan las siguientes definiciones:

- Gas medicinal: Todo producto constituido por uno o más componentes gaseosos destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano, de concentración y tenor de impurezas conocido y acotado de acuerdo a especificaciones. Los gases medicinales, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos, o metabólicos, presentan propiedades de prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico "in vivo" o para conservar o transportar órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica.
- Revisión periódica/Prueba Hidráulica (PH): Es la verificación en cumplimiento de las normas reconocidas que se le realiza a un cilindro metálico con el fin de asegurar que se encuentra en condiciones de utilización según sus condiciones de diseño y construcción. Este proceso incluye el test de prueba hidráulica.
- Sustancia activa gaseosa: Cualquier gas destinado a ser la sustancia activa de un medicamento.

COLOMBIA

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia a través del Decreto Número 335 de 2022, emitido el 8 de marzo 2022, 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"*.

El Decreto Nro. 335 aplica a los fabricantes y en general a todo aquel que desarrolle 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 de Manufactura — BPM. Entre los requisitos generales para solicitar el certificado de cumplimiento de buenas prácticas se detallan:

1. La solicitud de la certificación en el formato definido por el INVIMA.
2. Estar inscritos en el Registro Único Empresarial y Social — RUES, requisito que será verificado por el INVIMA cuando aplique, o el documento que haga sus veces, en donde conste la representación y existencia legal.
3. Poder debidamente otorgado, si es del caso.
4. Documento de Autoevaluación de la Guía de Inspección debidamente diligenciado por el solicitante, correspondiente a la categoría de certificación.
5. Expediente maestro de sitio (SMF, por sus siglas en inglés) para Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos de síntesis química, biológicos y gases medicinales.
6. Acreditar el pago de la tasa correspondiente al tipo de certificado solicitado.

El INVIMA programará la visita de certificación de cumplimiento de buenas prácticas al establecimiento o institución que la haya solicitado, en un tiempo no superior a noventa (90) días calendario, contados a partir de la fecha en que la documentación se encuentre completa. El INVIMA establecerá un cronograma en el que se indique la fecha para la visita de certificación, considerando que, cuando sea por primera vez, se efectuará en máximo dos (2) meses, y de tres (3) meses en el caso de visitas de renovaciones, a partir de la programación. El INVIMA podrá adelantar de manera presencial, virtual o mixta las visitas de certificación de cumplimiento de las buenas prácticas, renovaciones y ampliaciones.

El establecimiento o la institución podrá, por una única vez, solicitar aplazamiento de la visita, mínimo siete (7) días hábiles en el caso de establecimientos nacionales y veinte (20) días hábiles para establecimientos ubicados en el exterior, antes de la fecha programada.

Como resultado de la visita de certificación el INVIMA emite el concepto de:

1. "CUMPLE", se verifica el cumplimiento total de los requisitos técnicos específicos para la certificación de buenas prácticas. Se encuentran subsanados el 100% de las no conformidades evidenciadas durante la auditoría ya sean críticas, mayores o menores.
2. "CUMPLE CONDICIONADO", el establecimiento queda con requerimientos pendientes que son consignados en el acta de visita. Sin embargo, de acuerdo al análisis del riesgo puede iniciar actividades para los casos de certificación por primera vez o ampliaciones; o continuar desarrollando actividades en caso de renovaciones. El interesado tiene un plazo máximo de tres (3) meses a partir de la fecha del acta de visita para solicitar ante el INVIMA, la verificación de los requerimientos pendientes consignados en el acta de visita. El INVIMA podrá realizar la verificación de dichos requerimientos mediante revisión documental o en visita, y procederá a emitir concepto definitivo de "CUMPLE" o "NO CUMPLE", en un plazo máximo de dos (2) meses, contado a partir de la fecha en que el interesado solicite la verificación. En el caso en que el interesado no solicite la verificación de requerimientos en el plazo señalado, el INVIMA procederá de oficio a emitir concepto de "NO CUMPLE". Los productos fabricados durante el término en el que el establecimiento e institución cuente con concepto de "CUMPLE CONDICIONADO", pueden ser comercializados o utilizados hasta agotar dichas existencias. El INVIMA otorga el concepto de "CUMPLE CONDICIONADO" cuando en la inspección son subsanadas las no conformidades CRÍTICAS, y tan solo queden abiertas el 50% del total de no conformidades MAYORES, (en los casos de tener requisitos mayores impares, el usuario debe cumplir con el número más bajo, ejemplo: si son 11 hallazgos mayores debe cumplir con 5 de estos). En la Auditoría de Buenas Prácticas, pueden quedar abiertas todas NO CONFORMIDADES MENORES identificadas durante la inspección.
3. "NO CUMPLE". El establecimiento o institución que no reúna los requisitos para que el INVIMA otorgue el concepto de cumple condicionado, le emite el concepto de "NO CUMPLE" el cual quedará consignado en el acta de visita. El

interesado podrá iniciar un nuevo trámite siguiendo el procedimiento establecido en el Decreto Nro. 335. El INVIMA otorga este concepto cuando en la inspección no sean subsanadas las no conformidades críticas y/o al menos el 50% de las no conformidades mayores. En la Auditoría de Buenas Prácticas, deben quedar cerradas (cumplidas) el 100% las NO CONFORMIDADES CRÍTICAS levantadas durante la inspección.

El INVIMA aceptará el Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura - BPM, o su equivalente, siempre y cuando se especifiquen las áreas de manufactura, o los procesos de producción, o formas farmacéuticas, o tipo de producto o productos, otorgado por la autoridad competente de los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Suiza, Reino Unido, Alemania, Francia, Dinamarca, Holanda, Suecia, Noruega, Japón, Corea del Sur, Australia y demás países miembros de la European Medicines Agency (EMA), a laboratorios ubicados dentro y fuera de su territorio, o por quienes hayan suscrito acuerdos de reconocimiento mutuo con estos países; igualmente, los otorgados por la Organización Mundial de la Salud — OMS y la Organización Panamericana de Salud - OPS. Los certificados de cumplimiento de buenas prácticas de manufactura, o sus equivalentes, tendrán la vigencia que el mismo documento especifique. En caso de que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año desde la fecha de su expedición. En los casos que los certificados de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura — BPM estén disponibles en las páginas web oficiales de las autoridades competentes, el interesado podrá indicar el enlace respectivo, en el cual el Instituto verificará que el producto cuenta con dicho certificado vigente, que para el caso de medicamentos biológicos debe permitir la verificación de las áreas aprobadas. Cuando el certificado esté en un idioma diferente al español, se requerirá su traducción. INVIMA acepta certificados de BPM de los países de referencia cuyo certificado se encuentre en trámite de renovación, siempre y cuando las autoridades sanitarias de esos países consideren vigentes dichos certificados.

El certificado que emite INVIMA especifica las áreas de manufactura, los procesos de producción, forma farmacéutica y/o tipo de producto o productos (Decreto Nro. 335, 2022).

CANADÁ

Canadá cuenta con la guía “*Buenas Prácticas de Manufactura de gases medicinales*”, código GUI-0031. Este documento, es un documento administrativo cuyo objetivo es facilitar el cumplimiento de la Ley, los reglamentos y las políticas administrativas aplicables por parte de la parte regulada. Esta guía está dirigida a personas que trabajan con gases medicinales como: fabricantes, empaquetadores, etiquetadoras, probadores, distribuidores, importadores, mayoristas, proveedores de atención domiciliaria. Ayudará a comprender y cumplir con la Parte C, División 2 del Reglamento de Alimentos y Medicamentos (el Reglamento), que trata sobre las buenas prácticas de fabricación (BPF) (Health Canada, 2018).

Esta guía se aplica a los gases medicinales vendidos por operaciones comerciales. No se aplican a las preparaciones en aerosol ni a las mezclas de sólidos que se utilizan para generar gases. Tampoco se aplican cuando los departamentos de bomberos, servicios de ambulancia, hospitales o centros de salud envasan gases medicinales para su propio uso o para su administración a un paciente.

A efectos de estas directrices, estas operaciones se consideran una actividad de "fabricación": producción de gases médicos mediante licuefacción de aire (por ejemplo: producido en plantas de separación de aire), síntesis química, filtración, purificación; y/o, la producción de mezclas de gases medicinales.

Estas operaciones se consideran una actividad de "embalaje/etiquetado": el transvase de gases médicos en una instalación, y el llenado de gases médicos en el punto de utilización.

Entre las definiciones contempladas en esta Guía, se detallan las siguientes:

- **Fórmula maestra:** Documento o conjunto de documentos que especifica las materias primas, sus cantidades y los materiales de envasado, una descripción detallada de los procedimientos y precauciones necesarios para producir una cantidad específica de producto terminado y las instrucciones de procesamiento (incluidos los controles durante el proceso).
- **Gas medicinal:** Cualquier gas o mezcla de gases fabricado, vendido o representado para su uso como fármaco.
- **Gas a granel:** Un gas médico (ya sea un solo gas o una mezcla de gases) que no necesita mayor procesamiento para ser administrado, pero que no está en su envase final (por ejemplo, oxígeno licuado).

Para la verificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos que no se encuentran ubicados dentro del territorio canadiense, Health Canada cuenta con la guía *"Cómo demostrar el cumplimiento de los edificios extranjeros con las buenas prácticas de fabricación de medicamentos"*, código GUI-0080. Esta guía fue desarrollada para importadores canadienses que desean incluir un edificio extranjero en su Licencia del Establecimiento de Medicamentos. Entre las actividades del establecimiento en el extranjero que requieren licencia, se detallan: manufactura, envasado / etiquetado y análisis.

Este documento de orientación proporciona una interpretación de los requisitos reglamentarios para la evidencia de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación para la importación de medicamentos a Canadá desde establecimientos extranjeros. Cuando un medicamento se fabrica, empaqueta / etiqueta o analiza fuera de Canadá, el establecimiento extranjero donde ocurren estas actividades debe figurar en la Licencia del Establecimiento de Medicamentos del importador canadiense. Para que el edificio extranjero aparezca en la lista de la Licencia del Establecimiento de Medicamentos, debe obtener una declaración de cumplimiento de BPM (según la Parte C, División 2 del FDR).

Este documento describe cuándo el titular canadiense de la Licencia del Establecimiento de Medicamentos, o representante autorizado, debe proporcionar evidencia y especifica los tipos de evidencia que deben presentarse para que se determine que un edificio extranjero cumple con los requisitos de BPM. Health Canada evaluará las pruebas en función de los criterios establecidos en la Ley de Alimentos y Medicamentos y su Reglamento.

Una vez recibida una solicitud de verificación del cumplimiento de BPM en un establecimiento extranjero, la evaluación de Health Canada se basa en lo siguiente:

- Todas las actividades con licencia realizadas por el establecimiento extranjero;
- Todas las clases de medicamentos y formas farmacéuticas fabricadas por el establecimiento extranjero;
- Información sobre el medicamento fabricado por el establecimiento extranjero (el tipo de producto, la categoría del producto, la forma farmacéutica del producto o la utilidad médica del producto);
- El historial de cumplimiento del establecimiento extranjero;
- La posibilidad de que otra autoridad reguladora o cualificada realice una inspección del establecimiento extranjero.

La evaluación de Health Canada generalmente se realiza dentro de un mes a partir de la fecha de solicitud, pero puede retrasarse si las respuestas a las solicitudes de aclaración no se reciben de manera oportuna o por otras razones.

La evaluación de Health Canada conducirá a uno de dos resultados:

- a. Decisión de realizar una evaluación: Como resultado de su evaluación, Health Canada ha determinado que se realizará una evaluación in situ. Health Canada le enviará un correo electrónico para notificarle que un inspector se comunicará con el solicitante para programar la inspección y hacer los arreglos necesarios para preparar los documentos, el contrato y la logística.
- b. Decisión de no realizar una evaluación: Como resultado de su evaluación, Health Canada ha determinado que no se realizarán evaluaciones in situ en este momento. Health Canada le enviará un correo electrónico al solicitante para notificarle el rechazo de la solicitud y brindarle instrucciones adicionales.

En el caso de que se realice una evaluación in situ, son posibles dos resultados:

- a. Si la evaluación in situ da como resultado una calificación de cumplimiento, el establecimiento extranjero se agregará o mantendrá en el Anexo del Establecimiento Extranjero o en el Anexo de Establecimiento Extranjero del Ingrediente Farmacéutico Activo, de la Licencia de Establecimiento de Medicamentos.
- b. Si la evaluación in situ da como resultado una calificación no conforme, el establecimiento extranjero no se agregará en el Anexo como Establecimiento Extranjero en la Licencia de Establecimiento de Medicamentos.

Se pueden agregar términos y condiciones a la Licencia de Establecimiento de Medicamentos cuando otros elementos (como el historial de cumplimiento del establecimiento extranjero, el tipo de medicamentos, la necesidad médica, la categoría, la forma de dosificación o las actividades realizadas en el establecimiento extranjero) requieran un monitoreo adicional.

Health Canada evalúa la información de los establecimientos extranjeros de forma continua y utiliza un enfoque basado en el riesgo para seleccionar de manera proactiva establecimientos extranjeros para la evaluación en el sitio. Para ello, tiene en cuenta lo siguiente:

- a. El tipo de evidencia de BPM disponible (auditoría de la empresa o inspección por parte de una autoridad calificada o reguladora);
- b. Historial de cumplimiento de establecimientos extranjeros;
- c. Posibilidad de realizar una inspección conjunta con otra autoridad calificada o reguladora;
- d. La necesidad médica del producto farmacéutico;
- e. Edificios extranjeros que no tienen evidencia de cumplimiento de BPM y ya no son elegibles para una extensión de la fecha límite para presentar nuevas pruebas de BPM.

Adicionalmente, Health Canada es signatario de varios "Acuerdos de reconocimiento mutuo" relacionados con los programas de cumplimiento de BPM para medicamentos o productos médicos. Los Acuerdos de reconocimiento mutuo se celebran tras una evaluación conjunta de los marcos normativos vigentes en la jurisdicción de cada socio, con el fin de establecer la equivalencia. Como se ha establecido una equivalencia de los programas de cumplimiento de BPM de los socios de Acuerdos de reconocimiento mutuo, Health Canada aceptará el Certificado de Idoneidad (CC) como evidencia del cumplimiento de BPM de un establecimiento extranjero (Government of Canada, 2018).

ESTADOS UNIDOS

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, sus siglas en inglés), mediante número de expediente FDA-2003-D-0431 anuncia la disponibilidad de un borrador revisado de la guía para la industria, titulado "*Buenas Prácticas de Manufactura Actuales para Gases Medicinales*". Esta guía tiene como objetivo ayudar a los fabricantes de gases medicinales a cumplir con las normas vigentes de buenas prácticas de manufactura (BPM). El cumplimiento de los requisitos aplicables de las Buenas Prácticas de Manufactura ayuda a garantizar la seguridad, la identidad, la concentración, la calidad y la pureza de los gases medicinales. Los gases medicinales que no se fabrican, producen, procesan, envasan o almacenan de acuerdo con los requisitos aplicables de las BPM pueden causar lesiones graves o la muerte. Se espera que esta guía reduzca la carga de cumplimiento normativo para la industria de gases medicinales al proporcionar recomendaciones claras, actualizadas y detalladas sobre cuestiones de las CGMP que han sido objeto de cuestionamientos en la industria (Food and Drug Administration, 2017).

Una vez finalizada la socialización de la guía de BPM (misma que culminó el 28 de agosto 2017), esta guía representa la postura actual de la FDA sobre la fabricación, el procesamiento, el envasado y el almacenamiento de gases medicinales, de conformidad con las normas BPM aplicables ([título 21 del CFR, partes 210 y 211](#)). Esta guía no aborda todos los requisitos BPM potencialmente aplicables. En cambio, aborda aquellos requisitos que se consideran más críticos para la seguridad de los gases medicinales, que han sido cuestionados por la industria o para los cuales la FDA ha determinado que las recomendaciones de cumplimiento son apropiadas.

Entre las definiciones contempladas en esta Guía, se detallan las siguientes:

- **Fabricante:** Cualquier persona o empresa que fabrica un gas medicinal, lo que incluye la producción, la cascada, la distribución, el llenado, la mezcla, la purificación, la separación, la transferencia y el trasvase de gases medicinales. Esto incluye a los fabricantes originales.
- **Fabricante original:** El fabricante original del gas medicinal, es decir, la persona o entidad que inicialmente produce el gas mediante reacción química, separación física, compresión del aire atmosférico u otros medios, incluyendo las unidades de separación de aire y los sintetizadores o procesadores químicos, así como los transvasadores que fabrican gas medicinal mezclando otros gases.
- **Transvasadores:** Los transvasadores fabrican gas medicinal transfiriéndolo, ya sea en estado líquido o gaseoso, de un recipiente más grande a recipientes más pequeños. Los fabricantes que combinan diferentes gases medicinales se consideran tanto transvasadores como fabricantes originales.
- **Unidades de separación de aire (ASU):** Las unidades de separación de aire separan el aire atmosférico en sus gases constituyentes: oxígeno, nitrógeno y argón, mediante un proceso de purificación que incluye prelimpieza, compresión, enfriamiento y destilación fraccionada de aire licuado. Las unidades de separación de aire son fabricantes originales.

ESPAÑA

Las normas de correcta fabricación (NCF) son las directrices fundamentales para definir los estándares de calidad en la fabricación de medicamentos, así como para asegurar que su producción y control se realiza con las garantías adecuadas a su uso previsto y según los requisitos de la autorización de comercialización del medicamento.

Mediante Directiva 2003/94/CE de la Comisión de las Comunidades Europeas, de 8 de octubre de 2003, se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para verificar las prácticas correctas de fabricación de gases medicinales aplica el "Anexo 6: *Fabricación de gases medicinales*", publicado el 31 de julio 2010.

El certificado de cumplimiento de NCF emitido por la AEMPS, u otro que hubiera sido emitido por otra Autoridad Sanitaria competente del Espacio Económico Europeo (EEE) o de un miembro de los Acuerdos de Reconocimiento Mutuo, no eximirá de la obligación de los titulares de autorización de fabricación de medicamentos de asegurarse del cumplimiento de NCF de los fabricantes de principios activos y las Buenas Prácticas de Distribución (BPD) de los distribuidores de éstos, a través de la realización de auditorías. La frecuencia de las auditorías será al menos de una vez cada tres años, salvo que se justifique un periodo mayor en base a un análisis de riesgos. El titular de la autorización de fabricación verificará tal cumplimiento por sí mismo o, a través de una entidad que actúe por cuenta de él en virtud de un contrato (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2023).

Los gases que cumplen la definición de medicamento de la Directiva 2001/83/EC o de la Directiva 2001/82/EC (en adelante, gases medicinales) están sujetos a los requisitos recogidos en el Anexo 6, incluyendo los requisitos de fabricación. En cada expediente de autorización de comercialización debe definirse claramente la fabricación de la sustancia activa y la del medicamento. En general, los pasos de la producción y la purificación del gas forman parte de la fabricación de las sustancias activas. A partir del primer almacenamiento del gas para uso medicinal, comienza la fase farmacéutica. La fabricación de la sustancia activa del gas debe cumplir los requisitos básicos de la parte II de la Guía de Normas de Correcta Fabricación, y con otros anexos aplicables de la misma. La fabricación de los gases medicinales debe cumplir los requisitos básicos de la parte I de la Guía de Normas de Correcta Fabricación, y con otros anexos aplicables de la misma.

En los casos excepcionales de procesos continuos en los cuales no es posible el almacenamiento intermedio del gas entre la fabricación de la sustancia activa y la fabricación del medicamento, el conjunto del proceso (desde los materiales de partida de la sustancia activa hasta el medicamento terminado) debe considerarse perteneciente al ámbito farmacéutico. Este aspecto debe recogerse claramente en el expediente de autorización de comercialización. Este anexo no cubre la fabricación y manejo de gases medicinales en hospitales salvo que se considere preparación o fabricación industrial.

La fabricación de gases medicinales se lleva a cabo, generalmente, en equipos cerrados. Por ello, la contaminación ambiental del producto es mínima. Sin embargo, los riesgos de contaminación (o contaminación cruzada con otros gases) pueden aparecer, en particular debido a la reutilización de los recipientes. Los requisitos aplicables a las botellas deben aplicarse también a los bloques de botellas (salvo para el almacenamiento y transporte a cubierto) (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios , 2023).

La fabricación de los medicamentos autorizados y comercializados en España, y de los principios activos empleados en su fabricación, se realiza tanto en países de la Unión Europea (UE) como en países terceros no pertenecientes a la UE. El Departamento de Inspección y Control de Medicamentos (DICM) de la AEMPS es el encargado de verificar en terceros países que las condiciones y estándares de calidad,

con los que se lleva a cabo la fabricación del medicamento o la fabricación y distribución de sus principios activos, sean conformes con el marco normativo de la UE, a través de las correspondientes inspecciones.

Las solicitudes de actuaciones inspectoras en terceros países presentadas por las compañías deben ir acompañadas de la documentación que se detalla a continuación:

- a. Inspecciones preceptivas a fabricantes de medicamentos de uso humano, medicamentos en investigación y medicamentos veterinarios: La solicitud de inspección debe efectuarla el titular de autorización de comercialización (TAC) en aquellos casos en que, o bien el medicamento fabricado en un tercer país está comercializado en España, o bien no lo está y es liberado en el EEE por un importador autorizado en España. Esto es aplicable a medicamentos fabricados en un tercer país y registrados por procedimientos de autorización distintos al procedimiento centralizado.

La solicitud de inspección a la AEMPS deberá constar de:

- i. Carta de solicitud de inspección detallada, motivando y justificando la inspección, las plantas y los productos incluidos en el alcance de la misma.
- ii. Memoria técnica de la instalación ó instalaciones de fabricación.

Dicha solicitud de inspección será evaluada por el DICM y, si procede su admisión a trámite, se informará al interesado indicándole los pasos a seguir, así como la tasa aplicable.

- b. Inspecciones a fabricantes / distribuidores de principios activos: Es responsabilidad del fabricante del medicamento asegurarse, mediante la realización de auditorías, que en los medicamentos incluidos en el ámbito de su autorización únicamente se emplean principios activos que han sido fabricados y distribuidos de acuerdo con las NCF y BPD aplicables, independientemente de que éstos estén ubicados en territorio de la UE o en terceros países.

No obstante lo anterior, la AEMPS podrá, en determinadas ocasiones, llevar a cabo inspecciones a los fabricantes y distribuidores de principios activos ubicados en terceros países.

Para solicitar la actuación inspectora individualizada no preceptiva en terceros países, el interesado deberá presentar la siguiente documentación:

- i. Carta detallada, motivando y justificando el alcance de la inspección y las plantas a inspeccionar.
- ii. Breve descripción de los flujos de producción y controles en proceso de los principios activos objeto de la solicitud de acuerdo con la "Documentación necesaria para la solicitud de inspección de un fabricante de principios activos".

Dicha solicitud de inspección será evaluada por el DICM y si procede su admisión a trámite, se informará al interesado indicándole los pasos a seguir, así como la tasa aplicable.

Por último, cuando se considere que hay motivos para sospechar sobre el incumplimiento de los requisitos legales fijados, incluidos los principios y directrices de las NCF y BPD, la AEMPS podrá realizar inspecciones de las instalaciones de los fabricantes o distribuidores de medicamentos y principios activos establecidos en terceros países.

Una vez realizada la visita de inspección y comprobada la conformidad con el cumplimiento de las normas de correcta fabricación, en los noventa días siguientes a la misma, las autoridades sanitarias actuantes (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o Comunidades Autónomas competentes en inspección de NCF, según corresponda) expedirán a la entidad correspondiente un certificado de cumplimiento de dichas normas, sin perjuicio de la emisión, en el caso que corresponda, de la correspondiente autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2023).

B. Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . (11 de Mayo de 2023). *GUÍA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE LA UNIÓN EUROPEA*. Obtenido de <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/guia-de-normas-de-correcta-fabricacion/#intro>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (22 de Noviembre de 2023). *Fabricación de medicamentos*. Obtenido de <https://www.aemps.gob.es/fabricacion-de-medicamentos/>

Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas. (22 de Diciembre de 2022). *World Health Organization*. Obtenido de TRS 1044 - 56th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063822>

Decreto Nro. 335. (8 de Marzo de 2022). *Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia*. Obtenido de 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: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20No.%20335%20de%202022.pdf

Disposición 3827/2018. (19 de Abril de 2018). *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)*. Obtenido de Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano:

<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-3827-2018-309234/texto>

Food and Drug Administration. (29 de Junio de 2017). *Current Good Manufacturing Practice for Medical Gases*. Obtenido de <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/current-good-manufacturing-practice-medical-gases>

Government of Canada. (18 de Enero de 2018). *How to demonstrate foreign building compliance with drug good manufacturing practices (GUI-0080)*. Obtenido de <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/guidance-evidence-demonstrate-drug-compliance-foreign-sites-0080/document.html>

Health Canada. (28 de Febrero de 2018). *Good manufacturing practices for medical gases (GUI-0031)*. Obtenido de Government of Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/gmp-guidelines-0031/document.html#a1>

BORRADOR