

MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM



CODIGO MNL-R04.0000-002

VERSION 05

DIRECCIÓN DE PRODUCCIÓN - Instituto Nacional de Salud

AUTORES: Grupo Aseguramiento de la Calidad

2025 AGOSTO

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 2 de 34

1. INTRODUCCION

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS): es una entidad científico técnica del orden Nacional, adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto pertenece al Sistema General de Seguridad Social en Salud y al Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación, en su carácter de autoridad científico técnica tendrá como objeto: (i) el desarrollo y la gestión del conocimiento científico en salud y biomedicina para contribuir a mejorar las condiciones de salud de las personas; (ii) realizar investigación científica básica y aplicada en salud y biomedicina; (iii) la promoción de la investigación científica, la innovación y la formulación de estudios de acuerdo con las prioridades de salud pública de conocimiento del Instituto; (iv) la vigilancia y seguridad sanitaria en los temas de su competencia; la producción de insumos biológicos; (v) actuar como laboratorio nacional de referencia y coordinador de las redes especiales, en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud y del Sistema de Ciencia, Tecnología e Innovación. De acuerdo con lo anterior las funciones del INS están enfocadas a la Salud Pública trabajando de igual manera en la implementación de normas que le permitan elevar sus estándares de calidad buscando la eficacia, eficiencia y efectividad de sus procesos. (Manual SIG cod. MNL-D02. 0000-001)

De acuerdo con el Decreto 821 de 2017 “Reglamento técnico de emergencia para la obtención del registro sanitario de antivenenos y se adopta la Guía de BPM para su fabricación” y el Decreto 386 de 2018 “Trámite para la obtención del registro sanitario de antivenenos”, se desarrolla este Manual, el cual contiene información específica acerca del manejo de las políticas de calidad y de las actividades de producción, aseguramiento de la calidad y de control de la calidad de los Sueros hiperinmunes en el INS. Adicionalmente, este documento se acoge a los lineamientos descritos en el MNL-D02.0000-001 Manual Sistema Integrado de Gestión (SIG) cuando aplique, en cumplimiento a las BPM.

1 OBJETIVO

1.1 OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

Establecer los lineamientos y medidas adoptadas para garantizar que la planta de producción de sueros hiperinmunes y los procesos que intervienen en la obtención de estos producidos en el INS, cumplan con las especificaciones de calidad requeridas, autorizadas y vigentes.

Los valores institucionales del INS se encuentran integrados en el SIG, concebido como una filosofía de trabajo que guía el actuar diario de todos sus colaboradores. Mediante la participación, el intercambio de experiencias y el compromiso con la calidad, se fortalece continuamente la mejora de los procesos internos de la institución.

2. ALCANCE

El presente Manual es aplicable a las actividades desarrolladas en el Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico-Planta de Sueros Hiperinmunes y el Grupo de Aseguramiento de la Calidad para la producción de Sueros hiperinmunes en el INS, de acuerdo con los lineamientos del Decreto 821 de 2017 y el Decreto 386 de 2018, dada la amenaza de sanidad a la población por la persistencia de notificaciones de acciones causados por animales ponzoñosos.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 3 de 34

3. RESPONSABILIDAD

La Coordinación de Aseguramiento de la Calidad, Coordinación de Producción y Desarrollo Tecnológico, el responsable de Control de Calidad, del Proceso de Fabricación y la Dirección Técnica de los Sueros hiperinmunes ante el INVIMA, deben velar para que se cumpla lo establecido en este manual.

La aplicación de los lineamientos establecidos en el presente documento son responsabilidad de todo el personal del nivel profesional, asistencial y técnico involucrado en el desarrollo de las actividades del proceso productivo, garantía de la calidad y control de la calidad para la producción de Sueros hiperinmunes en el INS y bajo lo establecido en el Sistema Integrado de Gestión.

El Proceso de Producción cuenta con un grupo técnico, administrativo y una infraestructura de acuerdo con las necesidades del mercado y a la legislación. Con la autoridad, recursos y experiencia necesarios para desempeñar sus funciones.

Se tienen disposiciones que aseguran que el personal está libre de presiones o influencias que comprometan los resultados analíticos y las líneas de autoridad están claramente definidas.

4. DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

Para facilitar la comprensión del presente Manual, se incluyen a continuación los principales conceptos utilizados, de acuerdo con el informe 32 de la OMS, la norma ISO9000:2015, entre otros:

Aseguramiento de la Calidad (AC): Parte de la gestión de la calidad orientada a proporcionar confianza en que se cumplirán los requisitos de la calidad.

Buenas Prácticas De Manufactura (BPM): Son todas las actividades y procesos adecuadas en la producción y el control de la calidad, y las acciones que debe efectuar separadamente el personal de producción y el de control de la calidad, para la puesta en práctica de los principios generales de garantía de la calidad. Representan el conjunto de normas que cada laboratorio debe poner en práctica con el fin de asegurar la calidad de los productos que fabrique. Adicionalmente es la parte del control de calidad que garantiza que los productos sean producidos y controlados con los estándares de calidad adecuados a su uso previsto y según lo requiera la autorización de comercialización. Las BPM son dirigidas principalmente a disminuir los riesgos inherentes a la producción de cualquier producto farmacéutico.

Calidad: Grado en el que un conjunto de características inherentes de un objeto cumple con los requisitos.

Competencia: Capacidad para aplicar conocimientos y habilidades con el fin de lograr los resultados previstos.

Conformidad: Cumplimiento de un requisito.

Control de la Calidad: Parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 4 de 34

Especificación: Documento que establece requisitos.

Garantía De La Calidad: Concepto amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso que están destinados.

INS: Instituto Nacional de Salud.

Manual de calidad: un documento escrito controlado y autorizado que define y describe el sistema de calidad, el alcance y operaciones del sistema de calidad a lo largo de todos los niveles de producción, responsabilidades de gestión, principales procesos de los sistemas de calidad y custodias.

Mejora continua: Actividad recurrente para mejorar el desempeño.

PA: Plan de Acción

Procedimiento: Forma especificada para llevar a cabo una actividad o un proceso.

Proceso: Conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, que utilizan las entradas para proporcionar un resultado previsto.

Requisito:

Sistema Integrado De Gestión (SIG): Herramienta de administración a través de la cual se dirige y se controla una organización con respecto al cumplimiento de los requisitos.

Sueros Hiperinmunes: Los sueros hiperinmunes heterólogos son medicamentos que contienen anticuerpos producidos por animales inmunizados, utilizados para el tratamiento de intoxicaciones causadas por venenos de animales, toxinas o infecciones por virus.

Trazabilidad: Capacidad para seguir el histórico, la aplicación o la localización de un objeto.

5. CONDICIONES GENERALES

Este manual está diseñado acorde a los lineamientos de las BPM descritos en el Decreto 677 de 1995, Decreto 821 del 2017 y el Decreto 386 de 2018.

El comité de BPM estará conformado por: el responsable de Control de Calidad ante Invima El responsable del proceso de Producción ante INVIMA, la Dirección Técnica ante INVIMA, el Coordinador del grupo de Producción y Desarrollo tecnológico y el Coordinador Grupo de Aseguramiento de la Calidad.

6. CONTENIDO

6.1 ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN:

Este manual seguirá el Principio de "Garantía de la calidad" tal y como lo describe el Informe 32 de la OMS, que reza: "es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 5 de 34

En el Instituto Nacional de Salud (INS), la garantía de la calidad se basa en la implementación de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF). Como entidad científico-técnica del orden nacional, adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social, el INS hace parte del Sistema General de Seguridad Social en Salud y del Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación.

En su rol como autoridad científica, el Instituto tiene como misión desarrollar conocimiento en salud y biomedicina, realizar investigaciones básicas y aplicadas, fomentar la innovación y los estudios en salud pública, ejercer vigilancia sanitaria, producir insumos biológicos y operar como laboratorio nacional de referencia.

Las funciones del INS están enfocadas en la Salud Pública, y en la implementación de normas orientadas a mejorar continuamente la calidad de sus procesos. Esto se desarrolla bajo los lineamientos del Manual del Sistema Integrado de Gestión (SIG) – Código MNL-D02.0000-001 – y en cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), incluyendo aspectos que abarcan desde el diseño hasta la producción de bienes y servicios.

6.1.1 CONTEXTO DE LA ORGANIZACIÓN

6.1.2: Comprensión de la organización y de su contexto

La Organización Mundial de la Salud en su informe 32 exige que se describan los sistemas de calidad ya que estos son un concepto relativamente nuevo en materia de producción. El objetivo principal es describir un sistema cuya operación satisfactoria ha sido comprobada.

En este sentido, se sugiere la inclusión de la descripción de un sistema de calidad y las normas los cuales deben observarse, por lo general, figuran en un manual que detalla la política del fabricante con respecto a la garantía de la calidad.

Debe definir así mismo la estructura administrativa necesaria para la aplicación de dicha política, juntamente con los procedimientos que deben imponerse en cada área administrativa para asegurar que se establezcan normas de calidad adecuadas para el producto, que se definan correctamente los procesos de fabricación, que se mantengan registros, y que se apliquen los procedimientos de control de la calidad y otros procedimientos que garanticen la calidad.

Así mismo, es necesario se identifique a través de una matriz FODA, la principales Fortalezas, Oportunidades, Debilidades y Amenazas del proceso productivo de sueros hiperinmunes en el INS, con la finalidad de identificar oportunidades de mejora y focos de acción para orientar de manera efectiva el proceso de calidad.

Matriz FODA del área de producción:

FORTALEZAS:

F1. Contar con el Registro Sanitario del Suero Antiofídico Polivalente y el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la fabricación de Suero Antiofídico Polivalente, Antiveneno Lonómico Polivalente y Antiveneno Anticoral Polivalente, garantizando calidad y seguridad en los productos biológicos estratégicos para la salud pública.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
		MNL-R04.0000-002	2025-08-01
			Página 6 de 34

F2. Personal calificado con experiencia en todas las etapas de la producción de sueros hiperinmunes, incluyendo inmunización, purificación, formulación, escalamiento industrial y control de calidad. Además, se cuenta con experiencia en la fabricación de reactivos de diagnóstico in vitro así como en la reproducción de biomodelos para experimentación, fortaleciendo el desarrollo de soluciones innovadoras en salud.

F3. Referente nacional e internacional en la fabricación de sueros hiperinmunes en Colombia, con capacidades instaladas para la investigación, desarrollo y producción de antivenenos y otros biológicos de alto impacto en salud pública, asegurando la autosuficiencia del país en estos insumos.

F4. Capacidad investigativa y de innovación instalada para el desarrollo de nuevos productos biotecnológicos y la optimización de procesos productivos, con énfasis en el desarrollo de nuevas líneas de sueros hiperinmunes y biológicos estratégicos para enfermedades emergentes.

F5. Alta capacidad instalada para la producción de biológicos, con un desempeño eficiente en la fabricación de sueros hiperinmunes, reactivos de diagnóstico in vitro y biomodelos para experimentación, cumpliendo con estándares internacionales y garantizando la disponibilidad de estos insumos estratégicos para la salud pública.

F6. Contar con el Bioterio de referencia a nivel país para la reproducción de animales de laboratorio SPF y laboratorios de contención biológica nivel 2 y 3 comisionados para la investigación en biomedicina y control de biológicos conforme a los lineamientos nacionales, internacionales, políticas institucionales en el cuidado y uso de animales de laboratorio

F7. Reconocimiento del ente regulador para el uso, colecta, manejo y mantenimiento de animales ponzoñosos, asegurando el desarrollo de investigaciones para la obtención de venenos de referencia en la producción de antivenenos y la generación de nuevo conocimiento en toxicología.

F8. escalabilidad de la producción de biológicos estratégicos en respuesta a emergencias sanitarias, garantizando una respuesta rápida a brotes y contingencias epidemiológicas que requieran sueros hiperinmunes u otros biológicos.

F9. Participación en convenios de cooperación científica y técnica con instituciones académicas, centros de investigación y empresas del sector biotecnológico, fortaleciendo la transferencia tecnológica y la soberanía sanitaria del país.

F10.Desarrollo de programas de capacitación y formación especializada en biotecnología, producción de biológicos y toxicología, contribuyendo a la formación de talento humano altamente capacitado para el sector salud.

F11.Implementación de procesos productivos con enfoque en biotecnología sostenible, minimizando el impacto ambiental y optimizando el uso de recursos en la producción de insumos estratégicos de salud pública.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 7 de 34

DEBILIDADES:

D1. limitación de recursos para el mantenimiento y modernización de la infraestructura que dificulta la actualización de los laboratorios y áreas de producción, afectando la eficiencia operativa y la seguridad de los procesos.

D2. Desactualización de herramientas tecnológicas que permitan el seguimiento y trazabilidad de los procesos productivos, calidad, comercialización y gestión de clientes.

D3. Falta de oportunidad de las áreas de apoyo administrativo para la contratación de bienes y servicios, la renovación tecnológica y mantenimiento de equipos y sistemas de apoyo crítico.

D4. Falta de oportunidad de las áreas de apoyo administrativo para la contratación de bienes y servicios, la renovación tecnológica y mantenimiento de equipos y sistemas de apoyo crítico.

D5. Deficiencia de recursos (humanos, infraestructura, presupuestales) para la verificación y actualización de metodologías para los diferentes procesos de fabricación.

D6. Dificultad en la gestión del grupo de talento humano para proveer de manera oportuna el personal requerido para el desarrollo de las actividades.

D7. Falta de procesos de evaluación y certificación de competencias laborales acorde a las actividades misionales de los diferentes grupos del proceso

D8. imitada capacidad de producción local de insumos clave genera una alta dependencia de proveedores externos, lo que puede comprometer la continuidad operativa ante interrupciones en la cadena de suministro.

D9. falta de mecanismos efectivos para establecer alianzas estratégicas con la academia y la industria lo que limita el acceso a nuevas tecnologías y procesos innovadores, reduciendo las oportunidades de fortalecimiento y expansión de capacidades productivas.

D10. dificultades para la comercialización de biológicos y la generación de ingresos propios restringen la reinversión en investigación y el acceso a tecnologías avanzadas, afectando la competitividad y sostenibilidad de la producción en el mediano y largo plazo.

OPORTUNIDADES:

O1. Entorno político y técnico favorable para avance del INS en el tema de priorizaciones del país en salud pública

O2. Amplia y variada oferta de convocatorias para el financiamiento y cooperación nacional e internacional para la fabricación de productos de interés en salud.

O3. INS como referente nacional en investigación e innovación científica y tecnología para el desarrollo de nuevos productos de interés de salud pública.

O4. Posicionamiento en el mercado de los productos de interés de salud pública a nivel país desarrollados por la Dirección de Producción.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
		MNL-R04.0000-002	2025-08-01
			Página 8 de 34

Interactuar con entes reguladores para el cumplimiento del artículo 20 del Decreto 386 de 2018.

AMENAZAS:

A1. Régimen de contratación dispendioso y poco ágil para la adquisición de bienes y servicios requeridos en la producción de bienes por demanda.

A2. Decisiones políticas que afectan la disponibilidad de recursos requeridos para el cumplimiento de las funciones misionales.

A3. Inadecuada percepción de algunos sectores de la sociedad frente a las actividades inherentes a la producción de bienes y servicios de interés en salud pública.

A4. Presencia de emergencias sanitarias y ambientales

7.0 POLÍTICAS:

El objetivo de contar con políticas es definir las intenciones globales y directrices del INS en la Dirección de Producción que se deben seguir para la implementación, sostenibilidad y mejora continua del Sistema Integrado de Gestión Calidad en el marco de las BPM en todos los niveles de las actividades de producción, garantía de la calidad, aseguramiento de la calidad y de control de la calidad en la fabricación de los Sueros hiperinmunes en el INS, fortaleciendo su compromiso en el cumplimiento de la Política de Calidad del Sistema Integrado de Gestión institucional y demás políticas específicas así:

a. Política del SIG

“En el INS, entidad de carácter científico y técnico estamos comprometidos con la salud pública con y desde el territorio y la satisfacción de las partes interesadas; mejorando continuamente la eficacia, la eficiencia y la efectividad de nuestros procesos, asegurando la competencia técnica del personal **y la competencia como proveedores de ensayo de aptitud** para generar productos y servicios confiables que cumplen con estándares de calidad, gestionando adecuadamente los recursos, promoviendo el desarrollo sostenible, protegiendo la salud, la seguridad, el medio ambiente, el entorno laboral de los trabajadores y trabajadoras, mediante la identificación de peligros, aspectos e impactos ambientales, así como la evaluación, valoración de riesgos y generación de los respectivos controles, para contribuir al logro de los fines esenciales del Estado colombiano y velando por el cumplimiento de los requisitos legales y otros aplicables””. (MNL-D02.0000-001, numeral 7.3.3).

b. Política de confidencialidad, imparcialidad e integridad: El Grupo de Gestión del Talento Humano, el Grupo de Gestión Contractual y las Direcciones Técnicas según sea el caso, establecerán en sus procesos la suscripción de los formatos FORA07.0000-015 MANIFESTACIÓN CONFLICTO DE INTERESES INSTITUTO NACIONAL DE SALUD y FOR-A07.0000-014 ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD SUSCRITO CON EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, como documentos obligatorios. En el caso de contratistas el acuerdo de confidencialidad este sujeto en el momento de la firma del contrato en el numeral acuerdo de confidencialidad.

c. Política de acciones correctivas y preventivas: Los procesos del INS mediante el cumplimiento de los lineamientos establecidos aseguran que las acciones correctivas definidas irán encaminadas a eliminar la causa raíz de las no conformidades identificadas, con la finalidad de evitar su

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 9 de 34

reincidencia, contribuyendo así a la mejora continua del Sistema Integrado de Gestión. Descrita en el "POE-D02.0000-004 Acciones correctivas, preventivas y de mejora"

d. Política de quejas y reclamos: *El Grupo de Atención al Ciudadano y Correspondencia fundamental sus acciones bajo la "Política Institucional de Atención al Ciudadano y la carta de Trato Digno al Ciudadano del Instituto Nacional de Salud"* se tienen establecidos en el POE-A08.0000-002 Gestión de PQRSD.

e. Política de reducción de análisis: Con base en prácticas de calidad sostenibles, los laboratorios de Aseguramiento y Control de Calidad pueden aplicar una reducción en los análisis, siempre que las evaluaciones a proveedores y fabricantes evidencien una tendencia favorable y respaldada por datos sólidos. Esta medida permite una mejor gestión de recursos y una menor generación de residuos, siendo más amigable con el medio ambiente.

Sin embargo, para materias primas y reactivos utilizados en procesos críticos —como la purificación, el proceso farmacéutico y el control de calidad—, incluso si provienen de fuentes confiables, no se eliminarán permanentemente los análisis. Esto se debe a su influencia directa sobre la calidad del producto final, de acuerdo con lo establecido en el Instructivo de Muestreo de Materiales (INT-R04.6022-014).

7.1 FABRICACIÓN, PROVISIÓN, USO DE MATERIA PRIMA Y ENVASADO DE SUEROS HIPERINMUNES

7.1.2 Generalidades

En el INS, la planta de producción de Sueros hiperinmunes de la Dirección de Producción atendiendo el concepto de garantía de la calidad, y de las PAF, reconoce que estas prácticas constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Por lo tanto, dentro de lo posible sigue estas reglamentaciones que rigen las PAF y que tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. De igual manera sigue también los lineamientos de la Guía de producción, control y regulación de inmunoglobulinas y antivenenos de serpientes de la OMS 2017. WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins, 2017.

La técnica de fabricación para la obtención de Sueros hiperinmunes, corresponde al fraccionamiento del plasma hiperinmune de origen equino, mediante precipitaciones sucesivas con sulfato de amonio, precipitación ácida, procesos de separación por filtración y diálisis pasiva a través de membranas semipermeables para retirar el sulfato de amonio, obteniendo un producto purificado, donde se encuentran las inmunoglobulinas.

Dentro de los parámetros críticos que se deben controlar para realizar el proceso de purificación están la concentración de sulfato de amonio a la cual se realizan las precipitaciones, el pH y los tiempos de agitación, para la obtención del producto purificado, el cual es el material de partida en la formulación para obtener el producto a granel, que posteriormente se envasa.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 10 de 34

Luego del envase bajo condiciones de llenado aséptico, se realiza el grafado de los viales, se verifica la hermeticidad al 100%, se realiza la inspección visual al 100%, y se acondiciona para obtener el producto terminado.

7.1.2 Operaciones de producción

Teniendo en cuenta que cada lote de producto terminado corresponde al producto de un proceso farmacéutico para la obtención del medicamento, y se fabrica siguiendo lo establecido en la fórmula maestra definida para cada tipo de Suero Hiperinmune, para el cual se emplea como material de partida un producto purificado con su correspondiente certificado de calidad. Entre las operaciones de producción tenemos:

- La fabricación, el uso de materia prima y de envasado para los Sueros hiperinmunes está documentado ya sea en protocolos, instructivos o formatos de acuerdo a su alcance, dichos documentos son debidamente implementados por el personal que labora en la planta de sueros según sus funciones y área de trabajo.
- Para la planeación, la coordinación *del grupo de producción* y desarrollo tecnológico proyecta un cronograma de producción siguiendo lo descrito en el POE-R04.0000-003 “Logística a tener en cuenta para la fabricación de un lote de Suero Hiperinmune”, el POE-R04.6012-001 “Procedimiento para fraccionamiento y purificación de plasma hiperinmune y fabricación de Sueros hiperinmunes” y el INT-R04.6012-002 “DILIGENCIAMIENTO DE ORDENES DE PRODUCCION, FORMULACION Y ENVASE Y ACONDICIONAMIENTO Y EMPAQUE”.
- La información que se obtiene durante el proceso de purificación y proceso farmacéutico se registra en los formatos:

FOR-R04.6012-033 “Protocolo de Operación Precipitación de plasma hiperinmune con sulfato de amonio al 11,97% y filtración por gravedad”.

FOR-R04.6012-034 “Protocolo de Operación Precipitación de producto en proceso con sulfato de amonio al 23,707% y filtración por gravedad”.

FOR-R04.6012-035 “Protocolo de Operación Precipitación ácida del producto en proceso luego de la primera diálisis”.

FOR-R04.6012-036 “Protocolo de Operación Recolección de la fracción retenida de la precipitación al 23,707% y diálisis pasiva del producto en proceso”.

FOR-R04.6012-037 “Protocolo de Operación Envase y grafado de un lote en la planta de sueros hiperinmunes”.

FOR-R04.6012-038 “Protocolo de Operación Filtración clarificante, precipitación con sulfato de amonio al 30% y filtración por gravedad del producto en proceso”.

FOR-R04.6012-039 “Protocolo de operación Filtración clarificante y filtración por 0,45 µm y esterilizante por 0,2 µm del producto en proceso luego de la última diálisis”.

FOR-R04.6012-043 “Protocolo de operación formulación de un lote de suero antiofídico

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 11 de 34

polivalente”.

FOR-R04.6012-047 “Protocolo de operación, inspección visual de un lote de Suero hiperinmune”.

FOR-R04.6012-049 “Protocolo de operación, acondicionamiento de un lote de Suero hiperinmune”.

FOR-R04.6012-087 “Protocolo de operación formulación de un lote de antiveneno anticoral polivalente”.

FOR-R04.6012-089 “Protocolo de operación formulación de un lote de antiveneno lonómico polivalente”.

FOR-R04.6012-092 “Protocolo de operación Recolección de la fracción retenida de la precipitación al 30% y diálisis pasiva del producto en proceso”.

FOR-R04.6012-093 “Protocolo de operación Codificado de un lote de suero hiperinmune”.

FOR-R04.6012-031 “Protocolo de operación pesaje de materiales”.

- d) Los productos terminados contienen ingredientes que se adecúan a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización dada por el Invima; los ingredientes, el envase primario y el material de empaque son los correspondientes. Y cada producto cuenta con la respectiva Ficha Técnica documentada en el FOR-R04.6020-091 “Ficha Técnica para Sueros Hiperinmunes”, documento que es comunicado a los clientes que adquieren los productos.
- e) Los resultados de la inspección y ensayo de materias primas, material de envase y empaque y de productos en proceso, a granel y acabados, controles microbiológicos ambientales, a controles microbiológicos y fisicoquímicos de los puntos de muestreo y uso del sistema para obtener agua WFI, son registrados y se verifica si cumplen con las especificaciones en el FOR-R04.6022-024 “Informe de resultados”; FOR-R04.6022-025 “Informe de resultados controles ambientales”; FOR-R04.6022-026 “Informe de resultados material de envase y empaque”; “Informe de resultados muestras de agua” FOR-R04.6022-027.
- f) Cualquier desviación frente al desarrollo de los protocolos de operación vigentes será documentada a través del FOR-R04.6020-128 “Manejo de Desviaciones”.
- g) No se autoriza la venta o suministro de ningún lote de producto terminado antes de su liberación por el director técnico de los sueros hiperinmunes ante Invima, en el sentido que el lote está conforme a los requisitos de la autorización para su comercialización siguiendo lo descrito en el POE-R04.6020-001 “Especificación de Materiales” para cada etapa del proceso de fabricación; toda la información es trazable a través de su registro en los formatos:

FOR-R04.6022-017 “Certificado de análisis de producto terminado Antiveneno Anticoral Polivalente”
FOR-R04.6022-019 “Certificado de análisis de Producto terminado Antiveneno Lonómico Polivalente”
FOR-R04.6022-021 “Certificado de análisis de Producto terminado Suero Antiofídico Polivalente”
FOR-R04.6022-014 “Certificado de análisis de producto purificado”.
- h) Se deja como muestra de retención, muestra de referencia y segunda muestra, un número suficiente de materia prima, materiales de empaque y acondicionamiento y producto en proceso,

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 12 de 34

para posibilitar un análisis del producto en caso de quejas o reclamos relacionados con los productos comercializados, resultados fuera de especificación que requiera un segundo análisis según la investigación que se lleve a cabo y en caso de confirmar o verificar un resultado analítico de rutina o previendo alguna eventualidad con la muestra, si fuere necesario; los productos terminados destinados como muestras de retención se almacenan en el empaque final. De acuerdo con el instructivo “Manejo y almacenamiento de muestras de retención, referencia y segunda muestra” INT-R04.6020-024.

7.2 CONTROL DE LA CALIDAD

7.2.1 De acuerdo a la guía de la OMS de producción de sueros antiofídicos, todos los fabricantes deben tener en el lugar un sistema de aseguramiento de la calidad para la fabricación de productos derivados de plasma animal que cubran ampliamente todas las etapas que llevan al producto terminado, desde la producción de plasma (incluyendo la fuente y preparación del veneno, la fuente animal de producción, la selección, inmunización y control de la salud animal) hasta la recolección y fraccionamiento de plasma a productos terminados y su control.

Los fabricantes de antivenenos deben mantener un Archivo Maestro del Sitio que contenga detalles fácticos y específicos de la aplicación de las BPM a las actividades de producción y control de calidad que se realizan en cada sitio de operaciones ligados a los productos que ellos fabrican. Los fabricantes también deben mantener manuales de calidad que definan y describan el sistema de calidad, el alcance y las operaciones del sistema de calidad en todos los niveles de producción, manejo de responsabilidades, custodias y procesos clave de los sistemas de calidad. También se puede requerir para productos individuales un expediente sobre el producto en formato de DTC, como recomienda la OMS y el Consejo Internacional de Armonización. Las autoridades reguladoras nacionales deben hacer uso total de estas tres formas de documentación de producción para prepararse y realizar inspecciones y auditorías en el sitio.

7.2.2 El Proceso de producción fortaleciendo cada vez más la calidad de los antivenenos que produce, cuenta con el Expediente Maestro de Sitio MNL-R04.0000-001 en cumplimiento de las BPM, siguiendo los lineamientos de las BPM de la OMS *para* el control de calidad a materias primas, productos intermedios, producto a granel y producto terminado, con procedimientos, formatos, programas e instructivos, *en* cumplimiento de los diferentes controles de acuerdo con su sistema y al SIG.

El INS apoya con los recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de la calidad puedan efectuarse con efectividad y confiabilidad.

7.2.3 Los Controles de Calidad durante la Producción de Sueros hiperinmunes: Se realizan en todas las etapas de la cadena productiva, por parte del Grupo de Aseguramiento de la Calidad responsables del muestreo, análisis y aprobación de materias primas, materiales de envase y empaque, insumos, producto en proceso y terminado, ambientes, personal y superficies.

Realiza seguimiento y apoyo a todas las decisiones concernientes *con* la calidad del producto, asegurando que los ensayos necesarios y pertinentes se efectúen según las necesidades del servicio, controlando las materias primas, productos intermedios y productos terminados, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. Los muestreos de estos materiales se realizan por el Grupo de Aseguramiento de la Calidad, registrando en el FOR-R04.6022-009 “Registro de muestreo”, los muestreos del producto en proceso son realizados por profesionales de la planta de sueros.

7.2.4 El Grupo de Aseguramiento de la Calidad es independiente del área de producción y de otros departamentos, cuenta con instalaciones adecuadas e independientes; el área de control de calidad está bajo la dirección de un profesional Químico Farmacéutico desempeñando el rol de Responsable de Control de Calidad de los sueros hiperinmunes ante INVIMA además cuenta con un equipo multidisciplinario de profesionales como Microbiólogos, Biólogos, Bacteriólogos Químicos, veterinarios, con experiencia en

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 13 de 34

laboratorios de control de calidad para el área de Microbiología, área de Pruebas Biológicas y áreas de Físicoquímico..

Para la realización de las pruebas biológicas se cuenta con un bioterio de barrera con tecnología de punta.

El seguimiento a la validez de los resultados es planificado, revisado, registrado cada vez que se llevan a cabo análisis de control de calidad y en cumplimiento del programa de aseguramiento de la calidad; se realiza análisis de tendencias de los resultados, con una periodicidad anual como informe final, tal informe de análisis de tendencias puede ser emitido cada vez que el comité de BPM así lo requiera.

- Mediante la ejecución de análisis físicoquímicos, microbiológicos, bioquímicos y biológicos siguiendo metodologías normalizadas de la Farmacopeas Americana (USP) y Europea (EP) o metodologías internas validadas quedando registros en el FOR-R04.6020-003 "Protocolo de validación / verificación de métodos de análisis" y en el FOR-R04.6020-004 "Informe de validación y verificación de métodos de análisis".
- Verificando el cumplimiento de las especificaciones, con equipos e instrumentos calibrados y/o, calificados.
- Utilizando materiales de referencia o materiales de control de calidad como patrones certificados, cepas de referencia certificadas. Para los controles de calidad realizados en los laboratorios de aseguramiento de la calidad se cuenta con material de referencia trazable y certificado. En el INT-R04.6022-018 "Manejo y Conservación de Cepario" se describe claramente como se controla la conservación y manejo del Cepario de hongos y bacterias.
- Los reactivos utilizados son grado analítico, las soluciones, medios de cultivo y animales para experimentación cumplen con los requisitos definidos para cada caso, garantizando la trazabilidad y confiabilidad de los resultados de los análisis realizados.
- Se realizan comprobaciones intermedias en los equipos de medición según lo definido.

A continuación, se relacionan los roles competentes para la validez de los datos primarios e informes de resultados para los controles de la calidad:

TIPO DE DOCUMENTO	RESPONSABILIDAD			
	ELABORÓ/Realizó	VERIFICÓ	REVISÓ	APROBÓ
Hoja de datos primarios	Profesionales o técnicos responsables de las pruebas microbiológicas, biológicas, bioquímicas o físicoquímicas en su Rol de Analistas de Control de Calidad	profesional Líder técnico de Control de Calidad	Profesional par del Grupo de Aseguramiento de la Calidad	Profesional en Química Farmacéutica con el rol de responsable de Control de la Calidad ante el INVIMA.
Informe de resultados	Profesionales o técnicos responsables de las pruebas microbiológicas, biológicas, bioquímicas o físicoquímicas en su Rol de Analista de Control de Calidad	N.A.	Profesionales pares del Grupo de Aseguramiento de la Calidad	Profesional en Química Farmacéutica con el rol de responsable de Control de la Calidad ante el INVIMA.

CUADRO. Roles Competentes para elaboración, revisión y aprobación de datos primarios e informes de resultados

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 14 de 34

7.2.5 EL Grupo de Aseguramiento de la Calidad, cuenta con personal con la competencia para realizar las actividades en los *diferentes laboratorios de control de calidad*. Para esto se garantiza que la selección, inducción, entrenamiento, supervisión, capacitación y evaluación se lleven a cabo de forma apropiada en el FOR-A01.0000-011 "Ubicación y entrenamiento en puesto de trabajo" y FOR-R04.6020-013 Inducción y entrenamiento.

7.2.6 El Grupo de Aseguramiento de la calidad: Apoya la realización, revisión e implementación de los procedimientos de control de calidad, uso y almacenamiento de material de referencia, asegura el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegura que se controle la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, participa en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, programa actividades de inspecciones auto-inspección en calidad a las diferentes áreas *del* Proceso de Producción, , programa y/o lleva a cabo auditorías a proveedores de insumos y reactivos, programa las capacitaciones técnicas anuales en BPM, Coordina las validaciones de proceso y de métodos de análisis.

7.2.6 El personal autorizado de control de la calidad tiene acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, como sea apropiado, los trabajos de verificación, muestreo e investigación siempre y cuando se coordine con el responsable del área.

7.2.7 El Instituto Nacional de Salud: Cuenta con documentación vigente relacionada con los métodos de ensayo correspondientes para el control de calidad a materias primas, productos purificados, producto a granel y producto terminado.

7.2.8 Para las muestras y controles de calidad durante el proceso de producción, el INS cuenta con el instructivo INT-R04.6022-011 "Controles de calidad durante la producción de Sueros hiperinmunes" en donde se describe el momento de toma de la muestra, la cantidad de muestra y las pruebas de control de calidad para cada una de las etapas.

7.2.9 El INS cuenta con un programa de metrología denominado PAME y con el POE-A04.0000-001 "Gestión Metrológica" donde se asegura la planeación y ejecución *de* los mantenimientos, las calibraciones y calificaciones de los equipos, y las comprobaciones durante el proceso se realiza por parte de los usuarios. Todas las actividades inherentes a la producción se controlan y registran en los protocolos de fabricación según corresponda como la calibración del potenciómetro antes de su uso, determinación del contenido de proteína durante el proceso, verificaciones de pesaje y de volumen, entre otros.

7.3 SANEAMIENTO E HIGIENE

7.3.1 La planta de producción de Sueros hiperinmunes cuenta con un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual abarca todo el personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación son controladas y se minimizan siguiendo un programa amplio de saneamiento e higiene como se describe en los instructivos INT-R04.6012-056 "Limpieza y desinfección en la planta de producción de sueros hiperinmunes", INT-R04.6012-060 "Higiene y lavado de manos de la planta de Sueros Hiperinmunes", INT- R04.6012-031 "Entrega, lavado, recepción, empaque y esterilización de uniformes" y INT-R04.6012-019 "Uso y manejo de uniformes" y en los siguientes formatos se llevan registros del estado de limpieza de los elementos así:

FOR-R04.6012-017 "Estado de limpieza".

FOR-A01.0000-004 "Limpieza y desinfección de áreas y superficies de los laboratorios del INS".

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 15 de 34

FOR-A04.0000-008 "Limpieza y desinfección de equipos".

FOR-R04.6012-041 "Control de limpieza de tanques con hidróxido de sodio"

FOR-R04-6012-095 "**Verificación** del estado de elementos de limpieza en la planta de sueros"

7.3.2 El grupo de Aseguramiento de la Calidad para todos sus laboratorios cuenta con instructivos bien definidos, así como para el área de pruebas biológicas del bioterio:

- INT-R04.6020-019 "Orden, limpieza y desinfección de áreas del grupo de Aseguramiento de la Calidad"
- POE-R04.6030-006 "Limpieza y desinfección de áreas y superficies del bioterio de barrera -ABSL-2BSL-2".

7.4 VALIDACIÓN DEL PROCESO

Los procesos de importancia crítica son validados según el INT-R04.6020-006 "Validación de procesos de fabricación", INT-R04.6020-030 "Validación del proceso de Llenado Aséptico", INT-R04.6020-009 "Validación de procesos de limpieza y/o desinfección Siempre que sea adoptado una fórmula o un método de preparación, se toman las medidas para demostrar y soportar documentalmente que son adecuados para el procesado habitualmente empleado, todos los procesos son definidos después de ser válidos, utilizando los materiales y equipos especificados, para así tener como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida.

En caso de requerirse una modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, se realiza el control de cambios correspondiente, su seguimiento y es validado, según el INT-R04.6020-031 "Control de cambios de producción".

En la planta de producción de sueros hiperinmunes todos **los** procesos son validados según los protocolos definidos para cada una de las actividades que se requieran realizar. A continuación, se enumeran:

- INT-R04.6020-006 "Validación de procesos de fabricación",
- INT-R04.6020-030 "Validación del proceso de Llenado Aséptico".
- INT-R04.6020-009 "Validación de procesos de limpieza y/o desinfección".

En el embalaje y despacho de los productos, se cuenta con la validación de las configuraciones empleadas para embalaje de los productos, bajo condiciones de refrigeración, siguiendo lo establecido en:

- INT-R04.6020-036 "Validación de las condiciones de embalaje para el transporte de venenos, plasma y producto terminado".

7.5 QUEJAS

El INS cuenta con un documento transversal denominado POE-A08.0000-002 "*Gestión de PQRSD*", en donde se describe el procedimiento a seguir para dar trámite a las PQRSD referentes a los servicios y productos ofrecidos por la entidad. Entre los productos ofrecidos por el INS, se encuentran los Sueros hiperinmunes.

De acuerdo con BPM se define específicamente la forma de dar tratamiento a las quejas lo cual se tiene definido en el Anexo "Criterios para el manejo de quejas y reclamos de la Dirección de Producción" descrito en el mismo documento.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 16 de 34

7.6 RETIRO DE UN PRODUCTO

Para los sueros hiperinmunes producidos en la planta de producción de sueros hiperinmunes del INS en caso de requerirse retirar un producto del mercado se realiza según el instructivo INS INT-R04.6020-002 “Retiro de un lote de producto del mercado”, en el cual se establece una metodología que permite retirar del mercado en forma rápida y efectiva un lote o lotes de producto que posean un defecto crítico o se tenga sospecha de ello y que pudieran convertir al producto en un riesgo para la salud pública, de acuerdo a lo establecido en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de los informes 32 y 37 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y normativas vigentes del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

7.7 PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR TERCEROS

Para la producción de sueros en la planta de producción de sueros hiperinmunes, el INS no realiza contratos para la fabricación, pero si se tercerizan algunos análisis de control de calidad y otros servicios relacionados con materias primas o material de envase que participan en la fabricación de los sueros hiperinmunes para los cuales no se cuenta con la capacidad instalada para realizarlos, por ende para estos proveedores que prestan el servicio se exige el cumplimiento de BPL y del método analítico propuesto para dichos análisis para garantizar la calidad de los resultados, tales metodologías deben ser **farmacopeicas**.

Para el manejo de los proveedores se sigue lo establecido en el instructivo “Evaluación de proveedores de bienes y servicios” INT-R04.6020-016, en el cual se describe como se realiza la selección, auditoría, evaluación, calificación y seguimiento a los proveedores de bienes y servicios (de metrología, análisis, materias primas, material de envase y empaque) que requiera la Dirección de Producción del Instituto Nacional de Salud.

7.8 AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORIAS DE CALIDAD

En la planta de producción y el grupo de Aseguramiento de la calidad se realizan autoinspecciones que tienen por objeto evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la producción y el control de la calidad e igualmente recomendar las medidas correctivas y preventivas necesarias. Las inspecciones deben realizarse de forma periódica, en cumplimiento del cronograma y siguiendo lo establecido en el instructivo del Proceso de Producción INT-R04.6020-021 “Autoinspecciones” y en el formato “Selección de personal para realizar inspecciones en la Dirección de Producción” FOR-R04.6020-104.

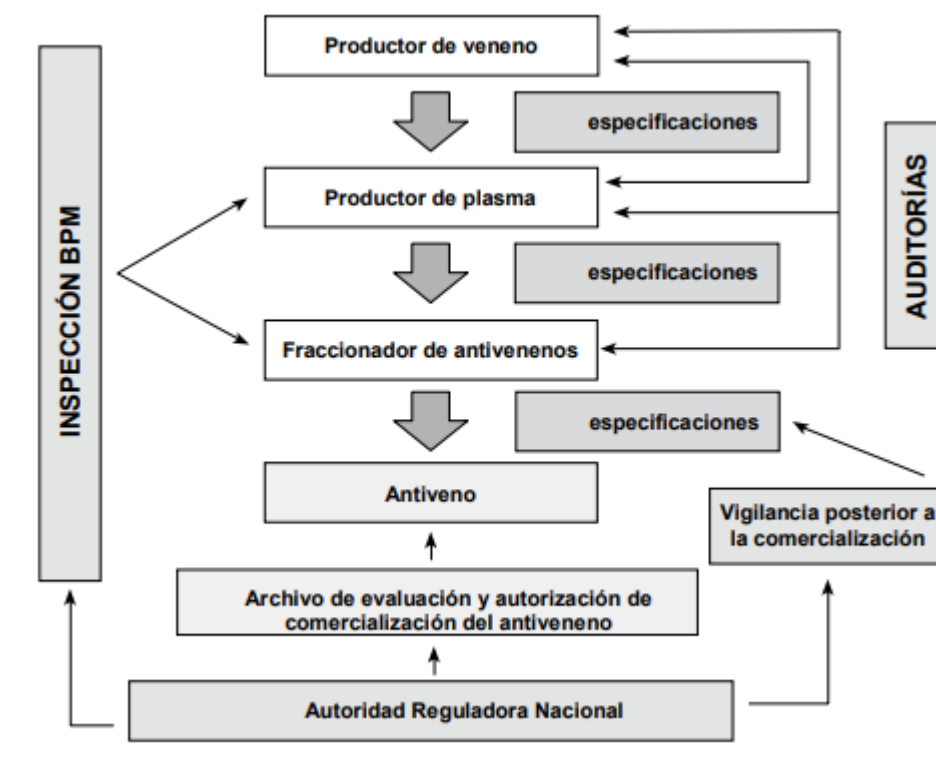
El Grupo de Aseguramiento de la Calidad es el encargado de elaborar el cronograma anual de las autoinspecciones, con personal competente del Proceso de Producción y de manera objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas y preventivas se implementarán. El procedimiento de autoinspección está documentado, y está instituido como una herramienta efectiva de seguimiento.

Adicionalmente, todo el personal que esté involucrado en los procesos de auto inspecciones y auditorias debe estar calificado para esto, por lo que se verifica dicha calificación a través del diligenciamiento del formato FOR R04.6020-104 “Selección de personal para realizar inspecciones en la Dirección de Producción” lo cual se hará de forma anual.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
		MNL-R04.0000-002	2025-08-01
			Página 17 de 34

En el “Programa de Aseguramiento de la Calidad” POE-R04.6020-003 se especifica que se realizan las inspecciones de manera periódica. Según el impacto y frecuencia de los resultados se toman las acciones correctivas siguiendo el POE -D02.0000-004 “Acciones Correctivas y de Mejora”.

Las auditorías internas de la calidad en el Proceso de Producción, al que pertenecen la Planta de Producción de Sueros Hiperinmunes y el Grupo de Aseguramiento de la Calidad se realizan como parte de la evaluación del sistema integrado de gestión de calidad del INS, con el propósito específico de mejorarlo, siguiendo las directrices del POE-E01.0000-001 “Auditorías Internas al SIG”.



[9789241210133-Annex5-spa.pdf](#)

Dentro del “Programa de Aseguramiento de la Calidad” también se llevan a cabo auditorías a los proveedores y contratistas como se indica en el Instructivo INT-R04.6020-016 “Evaluación de proveedores de bienes y servicios”.

Se implementan auditorías internas en enfoque BPM entre áreas para poder hacer mejoras continuas de los procesos; este proceso se encuentra liderado por el equipo de Aseguramiento de la Calidad y el equipo de profesionales que dirigen las áreas. La frecuencia de las auditorías debe ser anual.

7.9 PERSONAL

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 18 de 34

El INS, en el Proceso de Producción para la fabricación de sueros hiperinmunes, tiene establecido un sistema de garantía de la calidad adecuado, para la apropiada fabricación y control de la producción, por lo que su recurso más importante es el personal.

El Proceso de Producción cuenta con un competente equipo calificado para realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas comprenden claramente sus responsabilidades, las cuales están determinadas por escrito, a través de la documentación técnica que está administrada ante el Sistema Integrado de Gestión. Además, conocen los principios de las BPM que les incumben.

El INS cuenta con un organigrama con las líneas de autoridad claramente definidas, el cual se puede consultar en el enlace:

<https://www.ins.gov.co/Transparencia/estructura-organica-y-talento-humano/SiteAssets/Paginas/organigrama/ORGANIGRAMA%20INSTITUTO%20NACIONAL%20DE%20SALUD.pdf>

La dirección de producción define un organigrama en donde cada cargo posee la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas pueden ser delegadas, siempre que sea a personas idóneas a través de una matriz de suplencias. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPM (ver anexos 1 y 2).

Todos los perfiles de cargo y sus funciones están descritos en el “Manual Específico de Funciones y de Competencias Laborales INS” vigente, cuando sean de carrera administrativa o provisionales; **adicionalmente la dirección de producción tiene establecido la notificación de funciones del personal principal en BPM bajo el FOR-D02.0000-033 “Notificación de responsabilidades de roles”.** Los perfiles directivos en el INS corresponden a la Dirección General, Secretaría General, Direcciones y Subdirecciones Técnicas.

En cumplimiento de las BPM los roles incluyen profesionales en Química Farmacéutica como responsables de producción, responsable de control de la calidad y responsable de la dirección técnica de los Sueros Hiperinmunes ante Invima; autorizada(s) que realizan los procedimientos de fabricación y de análisis que se requieran deben contar con el entrenamiento necesarios para ejecutar las funciones específicas del cargo. Las actividades del profesional responsable de control de la calidad son independientes de las funciones que realiza el profesional responsable de producción.

Ad, se cuenta con los cargos correspondientes a la Coordinación de Aseguramiento de la Calidad y la Coordinación del Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico, descritos en el Manual MNL-R04.0000-001 “Expediente maestro de sitio sueros Hiperinmunes”, así como el organigrama específico para el Proceso de Producción. Todas las personas involucradas entienden y comprenden sus responsabilidades, las cuales han leído, firmado y están definidas en el manual de funciones; además, conocen los principios de las BPM

Para los contratistas sus funciones y responsabilidades, correspondientes a sus obligaciones y productos están definidos en sus contratos de prestación de servicios o el FOR-D02.0000-033 “notificación de responsabilidades de roles”.

El responsable de control de calidad, responsable de proceso y dirección técnica tienen designados suplentes como se establece en el anexo 2. El personal encargado de supervisar la fabricación y el control de la calidad debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuadas y acordes con las exigencias de la legislación nacional, según el Decreto 677 de 1995, Decreto 386 del 2018, el Decreto 821 del 2017.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 19 de 34

7.9.1 responsable del proceso de producción:

- Hay que asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
 - Elaborar las órdenes de producción, formulación y envase, y de acondicionamiento.
 - Participar y verificar la correcta ejecución de las diferentes etapas del proceso de purificación de plasma hiperinmune de origen equino, así como de la formulación, envase y acondicionamiento de los Sueros hiperinmunes acorde a la documentación vigente.
 - Diligenciar de forma oportuna los registros de producción y la consolidación del Batch Record para cada uno de los lotes fabricados.
 - Participar en la elaboración de los protocolos de fabricación, verificando se incluyan los controles de calidad durante el proceso y asegurando su cumplimiento.
 - Verificar el adecuado estado de la infraestructura de la planta, la vigencia del mantenimiento, calificación y/o calibración de equipos y sistemas de apoyo crítico según corresponda.
 - Verificar el cumplimiento de las rutinas de limpieza y desinfección de instalaciones y equipos.
 - Verificar que las pruebas de control de calidad establecidas como controles de proceso se realicen y se reciba el informe de resultados correspondiente.
 - Documentar y velar por el cumplimiento de las condiciones de almacenamiento de materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, producto a granel y terminado.
 - Vigilar el cumplimiento de la documentación vigente ante el SIG.
 - Participar en el programa anual de aseguramiento de la calidad basado en BPM.
- Participar en el desarrollo de las validaciones de procesos y calibración de los equipos de producción.
- Auditoría y vigilancia de proveedores de materiales y fabricantes contractuales.

7.9.2 responsable de Control de Calidad ante el INVIMA:

- Revisar los informes de resultados de control de calidad, acorde con el numeral 10.7 del informe 32 de la OMS, atendiendo lo establecido en los documentos correspondientes, los sistemas de gestión de calidad aplicables y la normatividad sanitaria vigente para los Sueros hiperinmunes fabricados por el INS.
- Cumplir con las actividades designadas en los procedimientos que hacen parte del sistema de gestión de calidad.
- Establecer las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de la calidad.
- Asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas de control de calidad establecidas en cada una de las etapas del proceso productivo.
- Realizar el seguimiento a los análisis de control de calidad realizados por terceros.
- Participar en el planteamiento y desarrollo de las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, los procesos y a los equipos de producción y control de calidad.
- Participar en el programa anual de aseguramiento de la calidad basado en BPM.
- Velar por el adecuado almacenamiento de las muestras de retención de materiales y productos intermedios durante el tiempo establecido.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 20 de 34

- Participar en las inspecciones programadas para verificar el cumplimiento de las exigencias de las BPM en la planta de producción y en el laboratorio de control de calidad.
- Participar en las investigaciones de quejas y reclamos relacionadas con la calidad de los Sueros Hiperinmunes fabricados por el INS.
- Velar por el cumplimiento del Programa de Estabilidad de los Sueros hiperinmunes fabricados por el INS de acuerdo a lo establecido en los procedimientos vigentes.
- Velar por el cumplimiento, junto con el responsable del área de almacén, de lo descrito en el INT-R04.6020-023 “Manejo de Devoluciones” de los Sueros hiperinmunes fabricados por el INS.

7.9.3 responsable de Dirección Técnica:

- Responsable sanitario de los Sueros hiperinmunes producidos por el INS ante el INVIMA: elaborar la documentación necesaria (dossier) para solicitar o renovar el registro sanitario de los productos del Proceso de Producción que lo requieran y en la modalidad que les aplique. Responsable de realizar los trámites necesarios hasta la obtención del registro sanitario.
- **Apoyar en la implementación del sistema de gestión de calidad de la institución de acuerdo con los parámetros establecidos y en el diseño y elaboración de manuales de procedimientos operativos estandarizados (POE).**
- Garantizar que las operaciones productivas y de control de calidad estén claramente especificadas por escrito, en cumplimiento de los sistemas de gestión de calidad aplicables a los Sueros hiperinmunes producidos por el INS.
- Garantizar que se efectúen todos los controles de control de calidad a las materias primas, productos intermedios, y productos a granel, productos terminados, así como los demás controles, calibraciones, y comprobaciones que sean necesarios, de acuerdo con lo establecido en la documentación vigente, en cumplimiento de los sistemas de gestión de calidad aplicables y la normatividad sanitaria vigente.
- **Mantener actualizadas las especificaciones de las operaciones productivas y de control de calidad, en cumplimiento de los sistemas de gestión de calidad aplicables a los bienes y servicios fabricados y ofertados por el INS.**
- Certificar que cada lote de Suero hiperinmune producido por el INS ha sido fabricado y cumple con las especificaciones de calidad aprobadas por la autoridad regulatoria, acorde con el Decreto 821 de 2017 y 386 de 2018, en cumplimiento de los sistemas de gestión de calidad aplicables y la normatividad sanitaria vigente.
- Verificar que la documentación del proceso de producción y de control de calidad se **gestione** de forma oportuna.
- Verificar que la documentación del Batch Record se encuentre completa, debidamente diligenciada y emitir el certificado de liberación de los lotes de Sueros Hiperinmunes al mercado en **acorde a la normatividad vigente.**
- **Verificar el cumplimiento de los requisitos técnicos necesarios para la adquisición de bienes y/o contratación de servicios solicitados por el INS, de acuerdo con las necesidades propias de los procesos de Producción y Control de Calidad acordes a la normatividad vigente y el sistema integrado de gestión.**
- **Contribuir en la formulación y ejecución de proyectos de investigación relacionados con el desarrollo, optimización e implementación de procesos productivos de acuerdo con el**

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 21 de 34

estado actual del arte, la innovación tecnológica, los lineamientos internacionales y la normatividad vigente.

Participar en la formulación y ejecución del Plan Operativo Anual (POA), y en la elaboración y presentación oportuna de los informes periódicos requeridos sobre su cumplimiento, según los lineamientos establecidos por las instancias competentes.

7.10 Capacitación:

Según el POE-R04.0000-005 “Inducción, reinducción y entrenamiento”; se establecen las directrices para llevar a cabo el proceso de entrenamiento del personal que ingresa al Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico y al Grupo de Aseguramiento de la Calidad del Proceso de Producción del INS, de tal manera que se asegure su competencia técnica requerida para desempeñar sus funciones. En este documento también se especifica cómo se realizan y documentan todos los entrenamientos y reentrenamientos al personal nuevo del Proceso de Producción.

Se deben realizar capacitaciones y evaluaciones periódicas de acuerdo con las necesidades del grupo, hacer el registro en los siguientes formatos: **FOR-R04.0000-058 INDUCCIÓN Y ENTRENAMIENTO, FOR-R04.0000-057 REINDUCCIÓN, FOR-R04.0000-056 LISTA DE CHEQUEO DE ENTRENAMIENTO AL PERSONAL.**

7.10.1 Higiene personal y demás controles:

- El personal de la Planta de Producción y el Grupo Aseguramiento de la Calidad que tiene relación directa con el proceso debe realizarse exámenes de control de frotis faríngeo para análisis de contaminantes bacterianos y directo de uñas en KOH para hongos y levaduras. Además, el personal que realice inspecciones visuales debe realizarse exámenes de agudeza visual.
- Todo el personal recibe entrenamiento en las prácticas de higiene personal. Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación y control de calidad deben tener un alto nivel de higiene personal. En especial, se instruye al personal sobre la importancia y obligatoriedad a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción y control de calidad según el instructivo “Higiene y lavado de manos en la planta de sueros hiperinmunes” INT-R04.6012-060 e “Ingreso de personal y normas de higiene dentro de los laboratorios del grupo de aseguramiento de la calidad” INT-R04.6020-012 .

Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes, contratistas, visitantes, administradores o inspectores, entre otros.

Tanto el Grupo de Aseguramiento de la Calidad como la Planta de Sueros Hiperinmunes adopta las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, bodega y de control de la calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no puede ingresar sin la debida autorización y supervisión siguiendo lo descrito en el INT-R04.6020-012 “Ingreso de personal y normas de higiene dentro de los laboratorios del grupo de aseguramiento de la calidad”.

- Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no se le permite manipular materias primas, de envasado, o de procesado, hasta que se considere que la condición ha desaparecido.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 22 de 34

- d) Se solicita a todos los empleados que informen a su supervisor o jefe inmediato acerca de las condiciones (relativas a las instalaciones, equipos o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.
- e) Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal utiliza ropa adecuada a las labores que realiza, incluyendo cofias y escafandras para la cabeza. Una vez utilizados los uniformes, deben colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavados y si fuere necesario, esterilizados.
- f) Está prohibido el fumar, comer, beber, o masticar, como también el mantener plantas, alimentos, bebidas, o bien medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

7.11 PRODUCTO TERMINADO

En cada una de las etapas de proceso de fabricación se tienen controles establecidos mediante la documentación, las muestras y controles de calidad de dichas etapas; para el producto terminado se cuenta con las especificaciones de calidad para cada uno de los atributos medidos, los cuales se realizan siguiendo las metodologías vigentes.

Los resultados de control de la calidad se documentan a través de un informe de resultados, revisado por un par profesional de Grupo de Aseguramiento de la Calidad y aprobado por el responsable de Control de Calidad de los Sueros Hiperinmunes ante INVIMA y los correspondientes certificados de calidad del producto purificado y certificado de calidad del producto terminado.

7.12 LIBERACIÓN DEL PRODUCTO AL MERCADO

El INS cuenta con el documento INT-R04.6020-001 “Liberación de lotes al mercado”, cuyo objetivo es establecer la metodología para realizar la liberación de los lotes de producto terminado y definir los lineamientos necesarios para realizar la revisión de los documentos que conforman el Batch Record de los Sueros Hiperinmunes producidos en el Proceso de Producción del INS.

Una vez se cuenta con el certificado de liberación del lote por parte del INVIMA (cuando aplique), la Dirección Técnica emite el certificado de liberación para la comercialización del lote de producto respectivo.

7.13 Almacenamiento y despacho del producto terminado

El INS cuenta con un INT-A10.0000-002 “Recepción, almacenamiento y despacho del producto terminado”, en donde se describen las condiciones de almacenamiento del producto terminado y su alistamiento previo al despacho del producto.

7.14 Responsabilidad de la calidad del producto

El INS es responsable de la calidad de sus productos, para lo cual cuenta con un sistema integrado de gestión (S/G) por el que se administrada la documentación del proceso de fabricación, de los controles de calidad, aseguramiento de la calidad y describe detalladamente los requisitos para autorizar la comercialización de cada lote.

7.15 Salidas no conformes

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 23 de 34

El INS cuenta con la caracterización de las salidas no conformes siguiendo lo descrito en el POE-D02.0000-003 “Control de salidas no conformes”.

En el Proceso de Producción, se cuenta con el INT-R04.6020-004 “Investigación de resultados por fuera de especificaciones” donde se describen los lineamientos a seguir cuando se detecte un resultado fuera de especificación; en el caso de la salida no conforme caracterizada para el Grupo de Aseguramiento de la Calidad como: “Reportes de análisis y certificados de calidad con detección de errores críticos”.

Teniendo en cuenta que, cuando así aplique, se entregan al INVIMA muestras de producto y la documentación soporte de la fabricación de los lotes de Sueros hiperinmunes; en caso de que el INVIMA rechace un lote se procederá a verificar frente a los soportes emitidos por el ente regulador y se considerará la viabilidad de repetir los análisis realizados para la especificación que no cumple.

Una vez se tengan los resultados *analíticos* que permitan corroborar los resultados comunicados por Invima, se realizará una reunión donde participan *la* Dirección de Producción, la Dirección Técnica de los Sueros Hiperinmunes ante INVIMA, Responsable de Control de Calidad *de* los Sueros hiperinmunes ante INVIMA, Responsable del Proceso de Fabricación, *Coordinación* de Aseguramiento de la Calidad y Coordinación de Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico; reunión durante la cual se deben analizar *las pruebas* realizadas por el INS y los reportes del INVIMA, así como los nuevos resultados, para definir o asociar la causa atribuible a la posible desviación reportada; acorde a éste análisis se deben establecer las acciones correspondientes para eliminar la posible causa atribuible a la desviación y la disposición del producto.

7.16 CONTROL DE CALIDAD EN LA DOCUMENTACIÓN

7.16.1 Sistema Integrado de Gestión del INS para la emisión, control y organización de documentos

En el marco del Sistema Integrado de Gestión del INS para la emisión, control y organización de documentos se tiene implementado el INT-D02.0000-001 “Lineamientos para documentar el sistema integrado de gestión”, el INT-D02.0000-003 “Manejo documentos clasificados Know How”, el POE-D02.0000-001 “Control de documentos y registros”, el POE-A03.0000-005 “Organización archivos de gestión”; donde se define de forma transversal el manejo de los documentos de los diferentes procesos de la institución incluido *el Proceso* de Producción y sus respectivos grupos y áreas.

El Grupo de Aseguramiento de la Calidad cuenta con un archivo de gestión el cual se organiza siguiendo los lineamientos descritos en el POE-A03.0000-005 “Organización archivos de gestión” donde se almacenan los registros de: FOR-R04.6022-023 “Datos primarios”, FOR-R04.6022-024 “Informe de Resultados”, FOR-R04.6022-025, “Informe de resultados controles ambientales”, FOR-R04.6022-026 “Informe de resultados material de envase y empaque”, FOR-R04.6022-027 “Informe de resultados muestras de agua” o en medios magnéticos según el INT-R04.6022-017 “Ingreso, registro y manejo de muestras en el grupo de Aseguramiento de la Calidad” en donde son registradas las actividades realizadas por el grupo, sean de: muestreo, inspección y ensayo; en caso de alguna desviación será registrada e investigada.

7.16.2 Documentación y BPM

En cumplimiento a las BPM el Proceso de Producción incluye dentro del manejo de la documentación lo descrito en el Decreto 821 de 2017 a través del Anexo técnico: “Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Antivenenos”, numeral 20 “Documentación”:

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 24 de 34

- a) Utilizar tinta permanente. No utilizar lápiz cuando se hacen registros manuales (a excepción de la foliación que se requiere para hacer las transferencias primarias según lo descrito en el POE-A03.0000-005 "Organización archivos de gestión").
- b) La información debe ser legible, tiene que poder leerse fácilmente evitando confusiones.
- c) Escribir la información en el formato apropiado directamente.
- d) Documentar las acciones tan pronto como sea posible para garantizar la exactitud de la información. Introducir los datos cronológicamente. No tratar de predecir o recordar.
- e) Lo que se escribe es lo que realmente ocurrió. No firmar ningún documento de una tarea que personalmente no se haya realizado o revisado (a excepción de los casos en donde por eventualidades se requiera que el backup o par registre su firma).
- f) Todos los datos requeridos han sido escritos, sin espacios en blanco.
- g) Se debe poder identificar a la persona que ha generado los datos o realizado la acción, para lo cual se cuenta con el formato FOR-D02.0000-009 "Identificación de firmas y claves de acceso" en donde se cuenta con el registro de los nombres de los funcionarios de la planta de sueros hiperinmunes, laboratorios de control de la calidad y aseguramiento de la calidad con sus respectivas firmas largas y cortas.
- h) La documentación debe ser clara y entendida por cualquiera que lea la información con un nivel de formación adecuado.

7.16.3 Manejo de espacios en blanco

- a) Utilizar la abreviatura N.A.
- b) Cuando hay varios espacios /filas/columnas en el formato se traza una línea diagonal que cubra todo el espacio.

7.16.3 Formato de fecha y hora

- a) Fecha: Se escribe numéricamente con el formato AAAA-MM-DD. Ejemplo: 2017-11-10.
- b) Hora: Sistema de indicación de 24 horas. Por ejemplo: 13:00.

7.16.4 Corrección de documentos

- a) No se debe usar corrector, borrador, ni realizarse enmendaduras o tachones.
- b) Si es necesario realizar una corrección, se pasa una línea sobre el dato equivocado, se encierra dentro de un paréntesis y se indica la fecha de corrección (AAAA-MM-DD), al lado se escribe el dato correcto y la firma del responsable de la corrección.

7.16.5 Valores numéricos

Para escribir los valores numéricos, se deben utilizar las cifras arábigas y la numeración decimal y separar la parte entera de la decimal mediante una coma (,) usando dos cifras significativas a excepción de los venenos los cuales deben ser pesados con 4 cifras significativas.

8. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

- 8.1 Buenas prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica, 2013 Red PARF Documento Técnico N° 11.
- 8.2 Decreto 386 de 2018.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 25 de 34

- 8.3 Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, 1992. Informe Técnico 32, 823 Organización Mundial de la Salud.
- 8.4 Decreto 821 de 2017.
- 8.5 INT-D02.0000-001 Lineamientos para documentar el sistema integrado de gestión.
- 8.6 MNL-D02.0000-001 Manual Sistema integrado de gestión SIG.
- 8.7 Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations, 2011. Who technical report series; no. 961, forty-fi fth report.
- 8.8 WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins, 2016 EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION. Geneva, 17 to 21 October 2016.

9. CONTROL DE CAMBIOS

VERSION	FECHA APROBACION			DESCRIPCIÓN
	aaaa	mm	dd	
00	2017	06	09	Creación del documento
01	2017	12	14	Ampliación del ítem 7.11 acorde con el Decreto 821 de 2017 Se adiciono al numeral 7 el ítem 7.13 “Control de calidad en la documentación”
02	2019	05	17	1. Inclusión de “...y el Decreto 386 de2018...” 5. Definiciones y abreviaturas “Inclusión de la definición de Sueros hiperinmunes ...” 7.2 Modificación de “...Suero Antiofídico Polivalente...” por “...los Sueros hiperinmunes ...” 7.3 Niveles Jerárquicos Y Perfiles – actualización de cargo Coordinador del Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico 7.4 Fabricación, Provisión, Y Uso De Materia Prima Y De Envasado Actualizacion de los formatos FOR-R04.6012-087 Formulación de un lote de antiveneno anticoral polivalente FOR-R04.6012-089 Protocolo de operación formulación de un lote de antiveneno lonómico polivalente Inclusion del parrafo: “ <i>El lote de producto terminado se fabrica siguiendo lo establecido en la fórmula maestra definida para cada tipo de Suero Hiperinmune, para el cual se emplea como material departida un producto purificado con su correspondiente certificado de calidad.</i> ” 7.5 Inclusión de “...contenido de proteína por nanodrop...” 7.6 Inclusión de “...del producto purificado...” 7.7 inclusión de “...de BPM...” 7.8 Almacenamiento Y Despacho Del Producto Terminado Actualizacion de “Recepción almacenamiento y despacho del producto terminado” 7.11 Quejas actualizacion de “Peticones, quejas, reclamos, sugerencias denuncias y felicitaciones” 7.12 Cambio de la palabra “Producto” por “Salida” Inclusión de los parrafos En la Dirección de Producción, se cuenta con el INT-R04.6020-004 “Investigación de resultados por fuera de especificaciones” donde se describen los lineamientos a seguir cuando se detecte un resultado fuera de especificación;

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 26 de 34

				Adicionalmente, cada vez que se detecten hasta por 3 veces consecutivas una misma salida no conforme, se levantará un plan de mejoramiento. Teniendo en cuenta que se entregan al INVIMA muestras de producto y la documentación soporte de la fabricación de los lotes de Sueros hiperinmunes, en caso que el INVIMA rechace un lote se procederá a verificar frente a los soportes emitidos por el ente regulador y se considerará la viabilidad de repetir los análisis realizados para la especificación que no cumple. Una vez se tengan los resultados que permitan corroborar los resultados comunicados por INVIMA, se realizará una reunión donde participan el Director de Producción, Director del producto ante Invima, Responsable de Control de Calidad, Responsable del Proceso de Fabricación, Coordinador de Aseguramiento de la Calidad y Coordinador de Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico, reunión durante la cual se deben analizar los análisis realizados por el INS, los reportes del INVIMA y los nuevos resultados del NS, para definir o asociar la causa atribuible a la posible desviación reportada; acorde a éste análisis se deben establecer las acciones correspondientes para eliminar la posible causa atribuible a la desviación y la disposición del producto. 8. Inclusión de “Decreto 386 de 2018” MNL-D02.0000-001 Manual Sistema integrado de gestión SIG
03	2021	09	10	• En la Introducción se incluye contexto de la entidad. • Item 4. Responsabilidades: se incluyen las responsabilidades relacionadas a la ‘aplicación de los lineamientos en todo el personal y la dirección técnica ante el INVIMA para los sueros hiperinmunes. • Se agregaron las definiciones de: Aseguramiento de la calidad y control de la calidad. • Item 6. Se incluye condición general. • Item 7.2 Se incluyen políticas en los numerales: 7.2.1 Política del SIG ; 7.2.2 Política Confidencialidad, imparcialidad e integridad; 7.2.3 Política Acciones correctivas y preventivas; 7.2.4 Política Quejas y reclamos; 7.2.5 Política de Reducción de análisis • Item 7.3.2 Se incluye introducción frente a las operaciones de producción y los pasos que se llevan a cabo en el proceso productivo. Y se complementa mencionando las diferentes características del producto según sus fichas técnicas, las inspecciones, autorizaciones de venta y muestras de retención. • Item 7.4 Se incluye introducción frente a los controles de calidad que se realizan en el proceso productivo y el aseguramiento de la calidad. Se complementan los controles de calidad realizados por control de calidad y el grupo de aseguramiento de la calidad para asegurar la validez de los resultados. Se especifica las labores que realiza aseguramiento de la calidad y los controles que realiza. • Item 7.5 Se actualiza el nombre de Saneamiento e Higiene en nuevo numeral independiente

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 27 de 34

				• Item 7.6 Se incluye el numeral 7.6 separando validación del proceso donde se especifican los diferentes instructivos usados para el proceso de fabricación. • Item 7.7 Se complementa al numeral de quejas de acuerdo a los lineamientos de BPM • Item 7.8 Se incluye el numeral 7.8 Retiro del producto especificando la metodología definida en el instructivo a seguir. • Item 7.9 se incluye el numeral 7.9 Producción y análisis por contrato, donde se define que no se realizan contratos para la producción del producto. • Item 7.10 se incluye el numeral 7.10 Autoinspeccion y auditorias de calidad siguiendo los lineamientos de las BPM. • Item 7.11 Se incluye el numeral 7.11 separando personal, donde se especifican los diferentes procesos que se llevan a cabo para definir los niveles de autoridad, perfiles, competencia, roles, funciones, capacitación, higiene de personal. Y se enumeran las responsabilidades grupos de los diferentes grupos de trabajo. • Item 7.16 se incluye que "En la Dirección de Producción, se cuenta con el INT-R04.6020-004 Investigación de resultados por fuera de especificaciones, donde se describen los lineamientos a seguir cuando se detecte un resultado fuera de especificación". Y se complementa como se manejan los resultados y las medidas a tomar ante el Invima. • Item 7.17 Se complementa para resaltar el SIG transversal que tiene el INS para la emisión, control y organización de documentos y los lineamientos de archivo según los instructivos. Y como sigue las BPM para el manejo de la documentación. • Item 8 se actualizan y se agregan las siguientes referencias en los numerales 8.1, 8.2, 8.6, 8.7, 8.8.
04	2024	12	06	• Numeral 3: ajuste en la redacción incluyendo: el Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico-Planta de Sueros Hiperinmunes y el Grupo de Aseguramiento de la Calidad. • A lo largo del documento ajustando el nombre del proceso acorde al SIG de "Dirección de Producción" a "Proceso de Producción". • En el numeral 4 se modificó la responsabilidad de la Dirección Técnica ante Invima para los Sueros Hiperinmunes según el Decreto 677 de 1995, Artículo 77, Parágrafo 3. • En el numeral 5.1 ajustando de "ISO 9000:2015" a "ISO 9001:2015" • En el numeral 5.2 corrigiendo y dejando "(BPM)" i) En el numeral 7.3.2 ítem c): ajustando los nombres de los formatos al incluir "Protocolo de Operación...." En el ítem f) se modifica e incluye: Cualquier desviación frente al desarrollo de los protocolos de operación vigentes será documentada a través del FOR-R04.6020-128 "Manejo de Desviaciones". En el ítem h) se ajusta la redacción y se corrige el nombre del INT. • En el numeral 6 Condiciones generales se incluyó el "Decreto 677 de 1995". • En el numeral 7.2.1 Se actualizó la política SIG • En el numeral 7.3.2 se complementó el nombre de los formatos

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 28 de 34

			relacionados acorde con los documentos vigentes ante el SIG. Y se incluyeron los formatos: FOR-R04.6012-092 “Protocolo de operación Recolección de la fracción retenida de la precipitación al 30% y diálisis pasiva del producto en proceso” y el FOR-R04.6012-093 “Codificado de un lote de suero hiperinmune”. • En el numeral 7.3.2 se incluyó el ítem f) “Cualquier desviación frente al desarrollo de los protocolos de operación vigentes será documentada a través del FOR-R04.6020-128 “Manejo de Desviaciones”. Y se ajustó el nombre del documento relacionado en el ítem h) “Manejo y Almacenamiento de Muestras de Retención” INT-R04.6020-024. • En el numeral 7.4.2 se complementó incluyendo: “...productos intermedios y productos terminados...”. • En el numeral 7.4.3 se incluyó el “CUADRO. Roles Competentes para la elaboración, revisión y aprobación de datos primarios e informes de resultados”. Y se ajustaron los nombres de los formatos del numeral a) FOR-R04.6020-003 “Protocolo de validación / verificación de métodos de análisis” y en el FOR-R04.6020-004 “Informe de validación y verificación de métodos de análisis” y el numeral c) INT-R04.6022-018 “Manejo y Conservación de Cepario” según el SIG. • En el numeral 7.4.4 se ajustó el nombre del formato a “Ubicación y entrenamiento en puesto de trabajo”. • En el numeral 7.6 se incluyó en el segundo párrafo: “...según el INT-R04.6020-031 “Control de cambios de producción”. • En el numeral 7.7 se ajustó el nombre del POE: “...POE-A08.0000-002 “Gestión de PQRSD”. • En el numeral 7.10 se ajustó el nombre del INT: “...INT-R04.6020-021 “Autoinspecciones”. • En el numeral 7.11.1 se actualizó el enlace de consulta y en el segundo párrafo se ajustó el nombre del Manual: MNL-R04.0000-001 “Expediente maestro de sitio sueros Hiperinmunes”. • En el ítem 7.11.2 se adicionó: “...Decreto 677 de 1995...” • En el numeral 7.11.5 se incluyó: “...Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico y al Grupo de Aseguramiento de la Calidad del Proceso...”. • En el numeral 7.11.6, ítem f) se incluyó el nombre del instructivo INT-R04.6020-012 “Ingreso de Personal y Normas de Higiene Dentro de los Laboratorios del Grupo de Aseguramiento de la Calidad”. • En el numeral 7.12 se ajustó la redacción del párrafo a: “Los resultados de control de la calidad se documentan a través de un informe de resultados, revisado por un par profesional de Grupo de Aseguramiento de la Calidad y aprobado por el responsable de Control de Calidad de los Sueros Hiperinmunes ante _INVIMA y los correspondientes certificados de calidad del producto purificado y certificado de calidad del producto terminado, que se revisan por la Coordinación de Aseguramiento de la Calidad para posteriormente ser aprobados por la Dirección Técnica de los Sueros Hiperinmunes ante INVIMA.” • En el numeral 7.17.1 en el segundo párrafo se adicionó: “El Grupo de Aseguramiento de la Calidad...” • Se ajustaron los nombres de los roles a lo largo del documento: Dirección Técnica de los Sueros Hiperinmunes ante INVIMA,
--	--	--	--

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 29 de 34

				responsable de Control de Calidad Fisicoquímico ante INVIMA y responsable de Control de Calidad Microbiológico ante INVIMA.
05	2025	08	01	Se realiza redacción al todo el documento se ajusta y se adiciona 1. OBJETIVO 2.1 Objeto y campo de aplicación Establecer los lineamientos y medidas adoptadas para garantizar que la planta de producción de sueros hiperinmunes y los procesos que intervienen en su obtención cumplan con los estándares establecidos. Se actualiza la matriz DOFA en la Dirección de Producción, detallando a continuación: FORTALEZAS F1. Contar con el Registro Sanitario del Suero Antiofídico Polivalente y el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la fabricación de Suero Antiofídico Polivalente, Antiveneno Lonómico Polivalente y Antiveneno Anticoral Polivalente, lo cual garantiza la calidad y seguridad de los productos biológicos estratégicos para la salud pública. F2. Personal calificado con experiencia en todas las etapas de producción de sueros hiperinmunes: inmunización, purificación, formulación, escalamiento industrial y control de calidad. También se cuenta con experiencia en la fabricación de reactivos de diagnóstico in vitro y en la reproducción de biomodelos para experimentación, fortaleciendo el desarrollo de soluciones innovadoras en salud. F3. Referente nacional e internacional en la fabricación de sueros hiperinmunes en Colombia, con capacidades instaladas para la investigación, desarrollo y producción de antivenenos y otros biológicos de alto impacto en salud pública, asegurando la autosuficiencia del país. F4. Capacidad investigativa e innovación instalada para el desarrollo de nuevos productos biotecnológicos y la optimización de procesos, con énfasis en nuevas líneas de sueros y biológicos estratégicos para enfermedades emergentes. F5. Alta capacidad instalada para la producción de biológicos, con un desempeño eficiente en la fabricación de sueros, reactivos de diagnóstico in vitro y biomodelos para experimentación, cumpliendo estándares internacionales. F6. Contar con el Bioterio de referencia a nivel nacional para la reproducción de animales de laboratorio SPF, y con laboratorios de contención biológica de nivel 2 y 3 comisionados para investigación

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 30 de 34

			en biomedicina y control de biológicos, en cumplimiento con lineamientos nacionales e internacionales. F7. Reconocimiento del ente regulador para el uso, colecta, manejo y mantenimiento de animales ponzoñosos, facilitando el desarrollo de investigaciones y la obtención de venenos de referencia. F8. Escalabilidad de la producción de biológicos estratégicos para responder a emergencias sanitarias y brotes epidemiológicos de manera oportuna. F9. Participación en convenios de cooperación científica y técnica con instituciones académicas, centros de investigación y empresas del sector biotecnológico, promoviendo la transferencia tecnológica y fortaleciendo la soberanía sanitaria. F10. Desarrollo de programas de formación especializada en biotecnología, producción de biológicos y toxicología, formando talento humano altamente capacitado. F11. Implementación de procesos con enfoque en biotecnología sostenible, minimizando el impacto ambiental y optimizando recursos en la producción de insumos estratégicos. DEBILIDADES D1. Limitación de recursos para el mantenimiento y modernización de infraestructura, afectando la eficiencia operativa y seguridad de los procesos. D2. Desactualización de herramientas tecnológicas para el seguimiento y trazabilidad de procesos productivos, calidad, comercialización y gestión de clientes. D3. Falta de oportunidad en áreas administrativas para contratación de bienes y servicios, renovación tecnológica y mantenimiento de equipos críticos. <i>(Nota: D3 y D4 estaban duplicados, se consolidan).</i> D4. Deficiencia de recursos (humanos, infraestructura y presupuestales) para verificación y actualización de metodologías en procesos de fabricación. D5. Dificultades en la gestión del talento humano para proveer personal de manera oportuna. D6. Ausencia de procesos de evaluación y certificación de competencias laborales acordes con las actividades misionales. D7. Limitada capacidad de producción local de insumos clave, generando dependencia de proveedores externos. D8. Falta de mecanismos efectivos para establecer alianzas estratégicas con academia e industria, limitando acceso a nuevas tecnologías y procesos innovadores. D9. Dificultades en la comercialización de biológicos y generación de ingresos propios, restringiendo la reinversión en investigación y tecnología. OPORTUNIDADES O1. Entorno político y técnico favorable para el avance del INS en las prioridades nacionales de salud pública.
--	--	--	--

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 31 de 34

			O2. Amplia oferta de convocatorias de financiamiento y cooperación nacional e internacional para fabricar productos de interés en salud. O3. El INS como referente nacional en investigación, innovación científica y tecnológica para el desarrollo de productos de salud pública. O4. Posicionamiento de los productos desarrollados por la Dirección de Producción en el mercado nacional. Se propone además interactuar con los entes reguladores para el cumplimiento del artículo 20 del Decreto 386 de 2018. AMENAZAS A1. Régimen de contratación dispendioso y poco ágil para adquisición de bienes y servicios. A2. Decisiones políticas que afectan la disponibilidad de recursos para el cumplimiento de funciones misionales. A3. Percepción negativa de algunos sectores frente a las actividades de producción de bienes y servicios de salud pública. A4. Presencia de emergencias sanitarias y ambientales que pueden afectar la operación. Actualizaciones en el documento: Ítem 7.11 – Autoinspección y auditorías de calidad Se adiciona: <i>Se implementan auditorías internas con enfoque BPM entre áreas para promover mejoras continuas. Estas son lideradas por el equipo de Aseguramiento de la Calidad y los responsables de las áreas. La frecuencia establecida es anual.</i> Numeral 7.12.1 Se adiciona: <i>La Dirección de Producción tiene establecida la notificación de funciones del personal clave en BPM bajo el formato FOR-D02.0000-033 “Notificación de responsabilidades de roles”.</i> Ítem 7.12.5 – Responsable de Dirección Técnica Se adicionan las siguientes funciones: • Apoyar la implementación del sistema de gestión de calidad institucional según los parámetros establecidos, así como en el diseño y elaboración de POE. • Mantener actualizadas las especificaciones de operaciones productivas y de control de calidad, en cumplimiento con la normatividad vigente. • Verificar los requisitos técnicos para la adquisición de bienes o contratación de servicios solicitados por el INS, de acuerdo con las necesidades de Producción y Control de Calidad. • Contribuir a la formulación y ejecución de proyectos de investigación relacionados con el desarrollo, optimización e implementación de procesos productivos. • Participar en la formulación y ejecución del Plan Operativo Anual (POA), y en la elaboración y presentación de informes periódicos requeridos por las instancias competentes.
--	--	--	---

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 32 de 34

10. ANEXOS

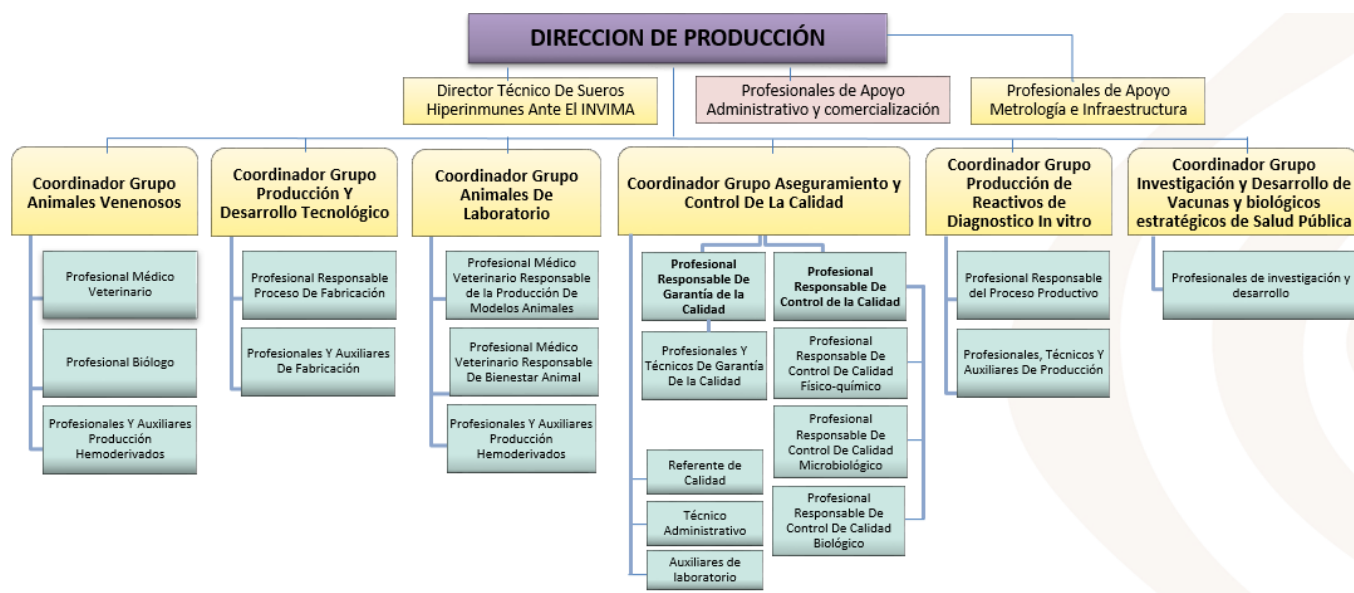
Anexo 1: Organigrama Funcional Dirección de Producción

Anexo 2. Matriz de suplencias

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
	Verónica Jiménez Ramírez	Deisy Lozano Mauricio Rocha Gina Caballero Ana María Maldonado Vacca	Diana Pava Juan Felipe Bedoya
	Profesional Aseguramiento de la Calidad	Coordinación Aseguramiento de la Calidad Responsable de Control de Calidad Coordinación del Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico Dirección Técnica de los Sueros Hiperinmunes ante INVIMA	Dirección General Dirección de Producción

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
		MNL-R04.0000-002	2025-08-01
			Página 33 de 34

Anexo 1: Organigrama Funcional Dirección de Producción



 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	PROCESO PRODUCCION	MANUAL DE GARANTÍA DE LA CALIDAD EN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM	Versión: 05
			2025-08-01
		MNL-R04.0000-002	Página 34 de 34

Anexo 2. Matriz de suplencias

área	Cargo / Rol	Suplente
Dirección técnica	<u>Dirección Técnica de los Sueros Hiperinmunes ante Invima</u>	<u>Profesional Químico Farmacéutico Grupo de Producción</u>
Aseguramiento de la calidad	<u>Coordinación Grupo de Aseguramiento de la calidad</u>	<u>Director de producción y/o profesional planta provisional, funcionario GAC</u>
Garantía de Calidad	<u>Responsable de Garantía de la calidad</u>	<u>Profesional químico farmacéutico/ Ing. Químico y/o Químico</u>
Control de Calidad	<u>Responsable de Control de calidad</u>	<u>Profesional Químico farmacéutico GAC</u>
Producción y Desarrollo Tecnológico (GPDT)	<u>Coordinación Grupo de Producción y Desarrollo Tecnológico</u>	<u>Director de producción / profesional Grupo de Producción</u>
	<u>Responsable de Proceso de Producción</u>	<u>Químico Farmacéutico GPDT</u>