

Escuela Superior Politécnica del Litoral

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICAS Y AMBIENTALES**

PROYECTO DE TITULACIÓN

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:
“MAGÍSTER EN GESTIÓN INTEGRAL DE LABORATORIOS DE
QUÍMICA”**

TEMA:

< Implementación de mejoras en base a las Buenas Prácticas de
Manufactura según el Informe 37 de la Organización Mundial de la
Salud en el Sistema de Gestión de la Calidad en un Laboratorio
Farmacéutico >

AUTOR:

< RUDY NIKKYTA AGUAYSA PALOMEQUE >

Guayaquil - Ecuador

<2022>

RESUMEN

El presente trabajo se lo realizó en una Empresa que se dedica a la elaboración de productos farmacéuticos, la cual busca comercializar responsablemente sus productos de alta calidad, enfocado a satisfacer las necesidades de nuestros clientes respondiendo al cambiante y creciente sistema global, a los desafíos y oportunidades que ello implica. Debido a esto, se planteó y propuso llevar una actualización de las Buenas Prácticas de Manufactura en base al anexo 04 del Informe 37 de la OMS en la empresa, ya que esta se encuentra certificada según el Informe 32. Se comenzó con un diagnóstico inicial para detectar falencias en los procesos, se evaluó las instalaciones físicas y toda documentación correspondiente. La cual no cumplía en su totalidad con la norma, así se procedió a llevar un plan de acción con el fin de mejorar las condiciones de la planta, ofrecer productos de calidad y encontrarse preparados para la renovación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura otorgado por el ente regulador ARCSA.

ABSTRACT

The work to be presented was carried out in a company dedicated to the production of pharmaceutical products, which seeks to market its high-quality products responsibly, focused on satisfying the needs of our customers, responding to the changing and growing global system, the challenges and opportunities that this implies. Due to this, it was proposed to update the Good Manufacturing Practices based on Annex 04 of WHO Report 37 in the company, since it is certified according to Report 32. An initial diagnosis was made to detect shortcomings in the processes, the physical facilities and all corresponding documentation were evaluated. This did not fully comply with the standard, so an action plan was drawn up to improve the plant's conditions, offer quality products and be prepared for the renewal of the Good Manufacturing Practices certificate granted by the regulatory agency ARCSA.

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo en memoria a mi papá el Dr. Jorge Aguaysa y en especial a mi mamá Lcda. María Palomeque por ser mi guía y motor todos los días, así también a mis hermanos por brindarme su apoyo en el transcurso de mi aprendizaje y mi carrera.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por permitirme llegar a donde estoy hoy, por gozar de tener una maravillosa familia que me apoya en todos mis proyectos, a mi padre que siempre fue y seguirá siendo parte fundamental en mi crecimiento como persona y profesional, a mi madre por ser un ejemplo de vida de una mujer fuerte, luchadora, valiente, amorosa por estar siempre presente en todo momento, a mis hermanos por celebrar conmigo los buenos momentos y abrazarme en los momentos difíciles.

A mis docentes y en especial a mi tutora Brenda Cisneros Terán por brindarme sus conocimientos, a la Universidad Politécnica del Litoral por darme la oportunidad de seguir aprendiendo e instruyéndome, y, por último, pero no menos importante a la empresa en la que laboro por permitirme desenvolverme, aprender y poder aportar mis conocimientos.

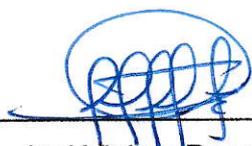
DECLARACIÓN EXPRESA

La responsabilidad por los hechos y doctrinas expuestas en este Proyecto de Titulación, me corresponde exclusivamente y ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría. El patrimonio intelectual del mismo, corresponde exclusivamente a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

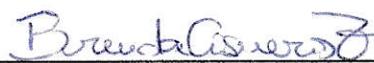
A handwritten signature in blue ink is written over a horizontal line. The signature is stylized and appears to be 'Rudy ...'.

HOJA DE TRIBUNAL



Joel Vielma-Puente PhD.

PRESIDENTE



Brenda Cisneros Terán, Mg

TUTOR



Nadia Flores Manrique, Mg

DOCENTE EVALUADOR

ABREVIATURAS O SIGLAS

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

HACCP: Análisis de Riesgos y de Puntos Críticos de Control

FDA: Food and Drug Administration

CAPA: Las acciones correctivas y preventivas

%: Porcentaje

ARCSA: Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria

POES: Procedimientos Operativos Estandarizados de Saneamiento

HR: Humedad Relativa

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|-------------|
| RESUMEN | I |
| ABSTRACT | II |
| DEDICATORIA | III |
| AGRADECIMIENTO | IV |
| DECLARACIÓN EXPRESA | V |
| TRIBUNAL DE GRADUACIÓN | VI |
| ABREVIATURAS O SIGLAS | VII |
| TABLA DE CONTENIDO | VIII |
| LISTADO DE FIGURAS | XI |
| LISTADO DE TABLAS | XII |
| CAPÍTULO 1 | 1 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. Antecedentes | 2 |
| 1.2. Descripción del problema..... | 4 |
| 1.3. Objetivos | 5 |
| 1.3.1. Objetivo General..... | 5 |
| 1.3.2. Objetivo Específicos. | 5 |
| 1.4. Hipótesis | 6 |
| 1.5. Alcance | 7 |
| CAPÍTULO 2 | 8 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 8 |
| 2.1. Industria farmacéutica | 8 |
| 2.2. Sistema de calidad en el Laboratorio Farmacéutico..... | 10 |
| 2.3. Buenas Prácticas de Manufactura..... | 13 |
| 2.3.1. Personal | 15 |
| 2.3.2. Lay out..... | 15 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.3. Edificios e instalaciones..... | 15 |
| 2.3.4. Suelos, paredes y techos | 15 |
| 2.3.5. Ventilación | 16 |
| 2.3.6. Iluminación | 16 |
| 2.3.7. Equipos, recipientes, utensilios..... | 17 |
| 2.3.8. Diseño y fabricación de equipos y utensilios | 17 |
| 2.3.9. Alimentación de agua a la planta..... | 17 |
| 2.3.10. Tuberías..... | 18 |
| 2.4. Informes de la OMS | 18 |
| 2.4.1. Informe 32 OMS | 18 |
| 2.4.2. Informes 37 y 45..... | 19 |
| 2.5. Diferencias entre el Informe 32 y 37 de Buenas Prácticas de Manufactura..... | 20 |
| 2.6. Buenas Prácticas de Manufactura en Ecuador | 23 |
| 2.7. Consideraciones generales para laboratorios farmacéuticos nacionales 24 | |
| 2.8. Proceso de certificación en BPM para laboratorios farmacéuticos nacionales..... | 25 |
| 2.8.1. Modificación, ampliación y renovación para laboratorios farmacéuticos nacionales | 25 |
| 2.8.2. Auditorias de seguimiento de Buenas Prácticas de Manufactura para normativa de Buenas Prácticas para Laboratorios farmacéuticos..... | 25 |
| 2.8.3. Sanciones..... | 26 |
| CAPÍTULO 3..... | 27 |
| 3. METODOLOGÍA..... | 27 |
| 3.1. Diseño de la Investigación | 27 |
| 3.2. Objeto de Estudio..... | 27 |
| 3.3. Diagnóstico Inicial | 28 |
| 3.4. Implementación..... | 29 |
| 3.5. Verificación del grado de cumplimiento de BPM | 29 |
| CAPÍTULO 4..... | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 4. RESULTADOS..... | 30 |
| 4.1. Implementación..... | 36 |
| CAPÍTULO 5..... | 60 |
| 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | 60 |
| 5.1. Conclusiones..... | 60 |
| 5.2. Recomendaciones..... | 61 |
| CAPITULO 6..... | 62 |
| 6. REFERENCIAS..... | 62 |
| CAPÍTULO 7..... | 1 |
| 7. APÉNDICES Y ANEXOS | 1 |
| ANEXO A. Registro Lista Maestra de Documentos | 1 |
| ANEXO B. ANEXO 4 GUÍA DE VERIFICACIÓN INF 37 OMS..... | 2 |
| ANEXO C. ACTA REUNION 01-2022 SEGUIMIENTO BPM..... | 3 |

LISTADO DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 2-1 Aplicación de la BPM..... | 14 |
| Figura 2-2 Informes de Buenas Prácticas de Manufactura | 18 |
| Figura 4-1 Evidencias dentro de la Empresa. | 59 |

LISTADO DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 2-1 Diferencia Entre Informe 32 e Informe 37 | 20 |
| Tabla 4-1 Diagnóstico inicial en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS. Se detalla el porcentaje de cumplimiento por capítulo. | 30 |
| Tabla 4-2 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 2 Buenas Prácticas de Manufactura. | 38 |
| Tabla 4-3 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 4 CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN | 38 |
| Tabla 4-4 Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 6 Productos retirados del mercado. | 39 |
| Tabla 4-5 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 8 Autoinspección y Auditoria de Calidad.... | 40 |
| Tabla 4-6 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 9 Personal..... | 40 |
| Tabla 4-7 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 10 Capacitación. | 41 |
| Tabla 4-8 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 11 Higiene Personal..... | 42 |
| Tabla 4-9 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 12 Instalaciones | 43 |
| Tabla 4-10 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 13 Equipos. | 45 |
| Tabla 4-11 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 14 Materiales. | 45 |
| Tabla 4-12 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 15 Documentación | 47 |
| Tabla 4-13 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 16 Buenas Prácticas de Producción. | 49 |
| Tabla 4-14 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 17 Buenas Prácticas en el Control de Calidad. | 50 |

| | |
|--|----|
| Tabla 4-15 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 38 BPM Agua para uso farmacéutico | 51 |
| Tabla 4-16 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 40 Consideraciones Operacionales. | 51 |
| Tabla 4-17 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 47 Calificación..... | 53 |
| Tabla 4-18 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 60 Validación de Metodologías analíticas. . | 54 |
| Tabla 4-19 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 65 Validación de Sistemas computarizados | 54 |
| Tabla 4-20 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 68 Seguridad..... | 55 |
| Tabla 4-21 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 72 Calificación de Sistemas y Equipos. | 56 |
| Tabla 4-22 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 83 Control de cambios | 57 |
| Tabla 4-23 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 85 Instalaciones y Equipamiento | 57 |
| Tabla 4-24 Estados de Cumplimientos al Inicio y Final de la Revisión. | 59 |

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad todo producto farmacéutico que se comercializa debe cumplir con estándares de calidad y esto se lleva a cabo con la correcta aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura, que son un conjunto normas que garantizan que los productos se fabriquen en condiciones adecuadas y así disminuyan los riesgos en los procesos desde la recepción de materias primas, la elaboración, envasado, codificado del producto, el transporte y su distribución.

El cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura es controlado por entes reguladores, en el Ecuador se encuentra La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, que se encargan de garantizar la salud de la población mediante la regulación y el control de la calidad, seguridad, eficacia e inocuidad de los productos de uso y consumo humano.

La OMS otorga informes para el cumplimiento de las BPM, ARCSA solicita que la industria farmacéutica en Ecuador debe del pasar del reporte 32 al 37 de BPM, debido a esto la presente compañía farmacéutica busca implementar estas normas mejorando los procesos y así estar listos para auditorias o renovación de certificado de BPM.

Empezando la implementación con un análisis de la situación inicial de la empresa, determinando su estado, detectando fallas por cada área, para luego plantear los cambios y actualizaciones tanto en la infraestructura como en la parte documental. Por consiguiente, una nueva revisión de la norma, evidenciando la implementación así obteniendo mejoras en los procesos y productos de calidad.

1.1. Antecedentes

La industria farmacéutica se origina en las actividades de antiguos boticarios y químicos por obtener sustancias que puedan ser utilizadas en la medicina y que iniciaron con los esfuerzos por alcanzar el aislamiento de principios activos, a los que siguió la explotación industrial de alcaloides, el perfeccionamiento de medicamentos sintéticos, y el posterior desarrollo de fármacos orientados a tratar condiciones específicas (infecciones, enfermedades crónicas y de alta mortalidad, etc.). Tras los avances técnicos vino el establecimiento de entes gubernamentales creados para asegurar la calidad de los fármacos y su adecuado flujo a través de la cadena de distribución hacia los usuarios finales, incluyendo distribuidores y farmacias [1].

La industria farmacéutica ha impulsado el mercado y representan una importante fuente económica en este sector. La necesidad de desarrollar métodos de control y gestión de la calidad se ha convertido en un factor de mejora de la competitividad y permanencia de las industrias en su sector de actividad. En este sentido, el desempeño del control de calidad en las industrias farmacéuticas es de suma importancia para garantizar la calidad, seguridad, eficacia y credibilidad de sus medicamentos en el mercado de consumo [2].

Las Buenas Prácticas de Manufactura o BPM “son un conjunto de normas establecidas oficialmente por la FDA-Food & Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos), es aquella parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos son consistentemente producidos y controlados según los estándares de calidad apropiados para su uso previsto y como lo requiere la autorización de comercialización. Las BPM apuntan principalmente a disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica [3].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) presenta distintos informes referentes a las BPM, el reporte 32 emitido en 1992 es un informe muy completo, debido a la importancia que da con respecto a la mejora de los procesos. Estas Buenas

Prácticas de Manufactura han ido evolucionando, la nueva normativa es de cumplimiento obligatorio para todas las personas: naturales o jurídicas, nacionales o extranjeras que sean propietarios, representantes legales, directores técnicos de los laboratorios farmacéuticos nacionales y extranjeros que soliciten el registro sanitario en el Ecuador. Siempre y cuando fabriquen, maquilen, acondicionen, almacenen, distribuyan y transporten medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos, radiofármacos, ingredientes farmacéuticos activos y productos en investigación [4].

Debido al crecimiento imparable de esta empresa farmacéutica, la elaboración de un Plan de implementación de las BPM, basado en el Informe 37 de la OMS, será un apoyo en el proceso de asegurar la calidad e inocuidad del producto, mejorando la productividad en los procesos. Por medio de la elaboración de la documentación, programas de capacitación, planes de mejora continua, evidenciando el progreso en cada una de sus áreas y garantizando al consumido, que el producto adquirido no presenta ningún riesgo para la salud.

1.2. Descripción del problema

En el marco del II Congreso Internacional Salud y Mercados, organizado por la Superintendencia de Control del Poder del Mercado, se comentó que en el país hay empresas que brindan servicios para la salud, que tienen un bajo nivel competitivo internacional y que no cumplen con el aseguramiento de la calidad. También ha recordado que desde hace 6 u 8 años las grandes empresas farmacéuticas internacionales dejaron de operar en Ecuador y se fueron a Colombia, Costa Rica, Perú y Chile porque los incentivos que la economía ecuatoriana les entregaba no eran suficientemente favorables para ellos.

De los 285 laboratorios que tiene el país, solo 22 laboratorios farmacéuticos produzcan medicinas de calidad, teniendo en cuenta que hay una política de salud y que su principal objetivo es asegurar que la sociedad ecuatoriana tenga el acceso a medicamentos de calidad [2].

El Laboratorio Farmacéutico de estudio cuenta con certificado de Buenas Prácticas de Manufactura en base al INFORME 32, actualmente ARCSA menciona distintos requisitos para cumplir con las BPM, entre estos y como fundamental, se encuentra que debe cumplir con el INFORME 37, el cual no ha sido implementado en la empresa, debido que no se dio prioridad a estos cambios, falta de personal capacitado en el tema y carencia de recursos. Es por esto, que el laboratorio farmacéutico decide poner en práctica este informe, con el fin de asegurar que sus productos son de calidad, mejorando los procesos y así encontrarse listos para auditorias o próximas recertificaciones por parte de la entidad regulatoria del país.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General.

- Elaborar un Plan de Implementación de BPM basado en el del Informe 37 según el Anexo 4 de la OMS como parte de una mejora continua para el Laboratorio farmacéutico.

1.3.2. Objetivo Específicos.

- Realizar un diagnóstico de la situación inicial del Sistema de Gestión de Calidad del Informe 37 de la OMS para la implementación en el Laboratorio farmacéutico.
- Diseñar políticas de trabajo y Procedimientos Operativos Estándar (POE) de acuerdo con No Conformidades detectadas en la revisión de la Norma.
- Evaluar el cumplimiento de la implementación de Buenas Prácticas de Manufactura en Laboratorio Farmacéutico verificando el Anexo 4 del Informe 37 de la OMS

1.4. Hipótesis

La implementación del informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura según la OMS en la Industria Farmacéutica incide en la mejora de los procesos y la obtención de productos de calidad.

1.5. Alcance

Los principales requerimientos de las BPM van dirigidos a la obtención de mejores resultados, a través de la documentación y métodos de validación que cumplan con la optimización y la eficacia de los procesos en la industria, partiendo desde las materias primas, hasta la comercialización del producto terminado. Es por esto, que las guías de buenas prácticas van a asegurar que los productos farmacéuticos finales presente óptimas y así prevenir errores y riesgos, desde el principio y hasta el final del proceso.

Las Buenas Prácticas de Manufactura están en constante actualización, es indispensable que los laboratorios y otros espacios vinculados a la industria farmacéutica apliquen las buenas prácticas para garantizar la seguridad de los consumidores y de todas las personas involucradas.

Debido a lo antes mencionado, toda empresa farmacéutica ecuatoriana debe plantearse implementar estas reglas obligatorias que indican las Buenas Prácticas de Manufactura, descritas con el fin de cumplir frente a entes reguladores y dar un producto de calidad al consumidor.

CAPÍTULO 2

2. Marco Teórico

2.1. Industria farmacéutica

La calidad y la industria farmacéutica han estado estrechamente relacionadas desde décadas atrás por su compromiso directo con la salud de los pacientes. Esto ha despertado conciencia en diferentes niveles no solo el organizacional, sino también el gubernamental, lo que la ha convertido en una de las industrias más reguladas a nivel mundial desde los años cincuenta [5].

La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. Su fundamento es la investigación y desarrollo (I+D) de medicamentos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones.

Los modernos avances científicos y tecnológicos aceleran el descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos innovadores dotados de mejor actividad terapéutica y menos efectos secundarios. En este sentido los biólogos moleculares, químicos y farmacéuticos mejoran los beneficios de los fármacos aumentando la actividad y la especificidad. Estos avances suscitan, a su vez, una nueva preocupación por la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores en la industria farmacéutica.

Son muchos los factores científicos, sociales y económicos que configuran la industria farmacéutica, algunas compañías farmacéuticas trabajan tanto en los mercados nacionales como en los multinacionales. En todo caso, sus actividades están sometidas a leyes, reglamentos y políticas aplicables al desarrollo y aprobación de fármacos, la fabricación y control de calidad, la comercialización y las ventas. Investigadores, tanto de instituciones públicas como del sector privado, médicos y farmacéuticos [6].

El sector farmacéutico es uno de los de mayor dinamismo y relevancia para la economía de un país. Por la naturaleza de su actividad, se caracteriza por sus altos niveles de inversión en investigación e innovación. Asimismo, por su contribución al cuidado de la salud es considerado un sector estratégico para las autoridades gubernamentales, con quienes suele mantener una estrecha relación comercial. A nivel mundial, la industria farmacéutica continúa creciendo dominada por las grandes empresas de países industrializados como Estados Unidos, Suiza, Alemania, Francia y Reino Unido, entre otros. Estos países concentran cerca del 50% de la totalidad de la producción, investigación y comercialización de fármacos a nivel mundial.

En América Latina la industria farmacéutica se mueve bajo parámetros bastante diferentes a aquella localizada en los países industrializados. En primer lugar, cuentan con una fuerte presencia de transnacionales, que se localizan en la región bajo la forma de subsidiarias. En segundo lugar, su matriz de insumos cuenta con un alto componente en materias primas importadas las cuales provienen mayormente de países industrializados. En tercer lugar, incurren en elevados pagos al exterior por concepto de regalías. En cuarto lugar, el gasto en I&D es muy bajo en comparación a los países industrializados. Y a su vez, la rápida difusión mundial de la tecnología ha permitido que los laboratorios nacionales basen su producción en procesos imitativos. Por último, la regulación estatal en lo que se refiere a propiedad intelectual y estándares de producción en general, son bastante más débiles que en los países desarrollados [7].

En Ecuador, el sector farmacéutico tiene una fuerte dependencia de las importaciones, tanto de medicamentos como de materia prima y material de empaque para los productos farmacéuticos producidos localmente. Esta realidad permite el levantamiento de una estructura logística (comercialización y distribución) de actores relevantes para el desarrollo del mercado farmacéutico en el Ecuador [8].

2.2. Sistema de calidad en el Laboratorio Farmacéutico

*Un sistema de calidad adecuado abarca la estructura, procedimientos, procesos, recursos y acciones sistemáticas, aseguran que un producto farmacéutico cumpla con requerimientos establecidos por norma y por ley. Los **Laboratorios farmacéuticos establecen, implementan y mantienen un sistema de calidad apropiado con alcance a todas sus actividades, incluyendo el tipo, rango y volumen de ensayos y/o calibraciones, y actividades de validación y verificación** aplicadas. El laboratorio debe describir sus políticas, sistemas, programas, procedimientos e instrucciones necesarias que permita asegurar la calidad de los resultados que genera [9].*

Para conseguir el objetivo de calidad de un producto, debe existir un Sistema de Calidad Farmacéutico diseñado de forma lógica y correctamente implementado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y la Gestión de Riesgos para la Calidad. Debe estar totalmente documentado y debe controlarse su eficacia.

Todas las partes que integran el sistema de calidad deben estar adecuadamente dotadas de personal competente, así como de instalaciones, locales y equipos adecuados. El titular de la autorización de fabricación, así como la(s) persona(s) autorizada(s) tienen responsabilidades legales adicionales. Los conceptos básicos de Gestión de Calidad, Buena Prácticas de Manufactura (BPM) y Gestión de Riesgos para la Calidad están interrelacionados [10].

El Sistema de Calidad Farmacéutico representa el conjunto de medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Las BPM aplican a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del medicamento en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del medicamento. El Sistema de Calidad Farmacéutico puede extenderse al periodo de desarrollo farmacéutico,

como se describe en la ICH Q10 (International Council for Harmonisation), que favorece la innovación y la mejora continua, y fortalece la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.

En el desarrollo de un nuevo Sistema de Calidad Farmacéutico o en la modificación de uno ya existente, debe tenerse en cuenta el tamaño y la complejidad de las actividades de la compañía. El diseño del sistema debe incorporar principios de la gestión de riesgos adecuados, incluyendo el uso de las herramientas apropiadas. Aunque algunos aspectos del sistema de calidad puedan ser de ámbito corporativo y otros específicos de la planta, la efectividad del sistema debe ser demostrada al menos a este último nivel.

Un Sistema de Calidad Farmacéutico apropiado para la fabricación de medicamentos debe garantizar que:

- La fabricación de medicamentos se consigue gracias a un sistema de calidad diseñado, planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua, que permita la liberación uniforme de medicamentos con los atributos de calidad apropiados
- El conocimiento del producto y del proceso se gestiona a través de todos los estadios de la vida del producto.
- Los medicamentos se diseñan y desarrollan teniendo en cuenta los requisitos de las BPM.
- Se toman las medidas oportunas para que la fabricación, suministro, utilización de materias de partida y de materiales acondicionamiento, la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos, y que se verifique que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada.
- Existan procedimientos para asegurar la gestión de las actividades subcontratadas.
- Los resultados de la monitorización del producto y del proceso se tienen en cuenta para la liberación del lote, para la investigación de las desviaciones,

y para llevar a cabo acciones preventivas para evitar posibles desviaciones potenciales futuras.

- se llevan a cabo todos los controles necesarios sobre los productos intermedios, así como los controles en proceso y las validaciones.
- Existen medidas implantadas para la evaluación prospectiva de cambios planificados y su aprobación previa a su implantación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias cuando sea necesario.
- Durante la investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de problemas, debe aplicarse un análisis de la causa raíz. Este análisis puede determinarse en base a los principios de gestión de riesgos. Deben identificarse y adoptarse acciones correctoras y/o preventivas adecuadas (CAPAs) en respuesta a las investigaciones realizadas.
- Ningún medicamento se vende o se suministra sin que previamente una Persona Cualificada haya certificado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado según los requisitos establecidos en la Autorización de Comercialización y cualquier otra regulación relativa a la producción, control y liberación de medicamentos.
- Se adoptan medidas satisfactorias que garantizan, en la medida de lo posible, que los medicamentos se almacenan, distribuyen y posteriormente se manejan de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de validez.

Debe existir una revisión periódica por parte de dirección del funcionamiento del Sistema de Calidad Farmacéutico, con la involucración de la alta dirección, para identificar oportunidades de mejora continua de productos, procesos, y del propio sistema. Debe establecerse un Manual de Calidad o documento equivalente, y debe contener una descripción del sistema de gestión de la calidad, incluyendo las responsabilidades de la dirección [11].

2.3. Buenas Prácticas de Manufactura

Las Buenas Prácticas de Manufactura o BMP nacieron a principios del siglo XX junto con la FDA – Food & Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos) y en el marco de la aprobación de la Ley de la Pureza de los Alimentos y Medicamentos (Pure Food and Drugs Act) en el año 1906. Dicha ley se aprobó en respuesta a los graves y sucesivos abusos hacia el consumidor en materia de alimentos y medicamentos, por la falta de inocuidad, pureza y eficacia que presentaban, además de las adulteraciones y etiquetados engañosos.

Pero para llegar a la aprobación de la Ley de la Pureza de los Alimentos y Medicamentos (Pure Food and Drugs Act), hubo una lucha de 25 años llevada a cabo en gran parte por el químico Harvey Washington Wiley y representada por aproximadamente 100 proyectos de ley previos, los cuales dieron origen a lo que hoy nos resguarda como consumidores finales. Posteriormente, en 1938, se promulgó el Acta sobre Alimentos, Drogas y Cosméticos, donde se introdujo el concepto de inocuidad [12].

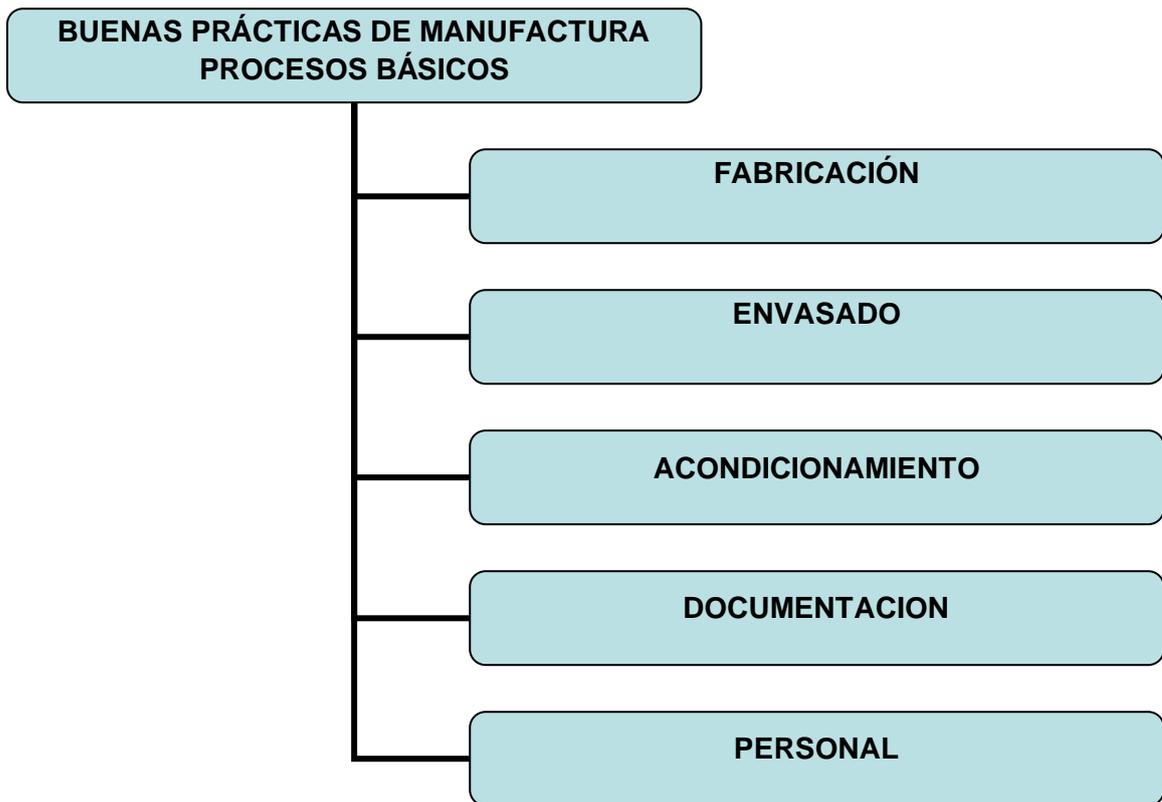
Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son un conjunto de regulaciones federales que se aplican en todos los procesadores, distribuidores, y almacenes de alimentos u otros. Son la base legal para determinar si las prácticas, condiciones y controles usados para procesar, manejar o almacenar productos son inocuos y si las condiciones en las instalaciones son sanitarias. Una de las características que se exigen en las BPM es que todo sea registrado, por lo tanto, también las capacitaciones deben ser perfectamente registradas, y no es raro que en las auditorías internas y externas se exijan estos informes [4].

Las BPM controlan los riesgos que pueden ocurrir a lo largo del proceso de manufactura:

- Contaminación cruzada: Transitar con el uniforme del área de polvos por las áreas de líquidos de la planta.

- Contaminación microbiana: Superficies sucias favorecen el crecimiento microbiano que pueden contaminar el producto.
- Confusión: Componentes mal identificados, productos sin etiqueta aprobado o rechazado.

Figura 2-1 Aplicación de la BPM



Las Buenas Prácticas de Manufactura intervienen en los procesos básicos de un Laboratorio Farmacéutico;

- Fabricación: Instalaciones, equipos, sistemas de apoyo crítico e insumos.
- Envasado: Instalaciones, equipos, sistemas de apoyo crítico, materiales.
- Acondicionamiento: Instalaciones, equipos, envase mediato, productos.
- Documentación: Procedimientos, guías de fabricación, protocolos, registros.
- Personal: calificados, experiencia, compromiso.

Entre los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica se encuentran:

2.3.1. Personal

Debe contar con formación, experiencia y habilidad comprobada. Se les da a conocer reglas generales, instrucciones de seguridad, normas de comportamiento, cuidados especiales y elementos protectores. Las capacitaciones a al personal debe llevar a cargo regularmente por profesionales capacitados.

2.3.2. Lay out

Es el camino o recorrido desde el ingreso por las materias primas, insumos, materiales de envase y empaque, pasando por todas las etapas de elaboración, hasta la liberación del producto terminado. Debe seguir el camino más corto, no presentar retrocesos o no entrecruzarse con el flujo de otras fabricaciones o ser asequible al acceso del personal [13].

2.3.3. Edificios e instalaciones

La planta y sus instalaciones deberán estar construidas de tal forma que haya corredores o espacios libres entre los equipos y las paredes, que no estén obstruidos, tengan el ancho suficiente para permitir a los empleados realizar sus tareas y a la vez sean capaces de evitar la contaminación de los productos o las superficies de contacto con ellos a través de su ropa o por contacto personal.

El diseño de los espacios dedicados a las áreas de producción se planifica de tal forma que haya espacio suficiente para permitir las labores ya sean estas de fabricación, empaque, y tránsito de materiales, materias primas y producto terminado, con la finalidad de impedir de la mejor forma posible que se produzcan, confusiones, errores y contaminación en las áreas y en los productos.

2.3.4. Suelos, paredes y techos

La planta y sus instalaciones deberán construirse de tal forma que los pisos, paredes y techos puedan ser limpiados adecuadamente y conservados en buen estado. Como debemos recordar que la contaminación puede ser por polvo, partículas, cabellos, bacterias, hongos, etc. Estos elementos se adhieren a los

suelos, paredes, y techos, por tal razón la norma nos pide que estos se encuentren diseñados de tal forma que sean fáciles de limpiar y que impidan la contaminación. Esto se puede también se puede lograr evitando uniones angulares de paredes, juntas, techos, etc.

2.3.5. Ventilación

La ventilación es un tema sumamente importante en una industria farmacéutica, debido a que, si bien puede ser una solución a ciertos problemas en la planta, también es un tema de alto riesgo, si no se cuenta con los filtros adecuados, en lugar de solucionar adecuadamente el problema lo estaremos empeorando.

Las instalaciones de la planta deben proporcionar ventilación adecuada o equipos de control para minimizar olores y vapores (incluyendo vapor de agua y vapores tóxicos) en áreas donde los alimentos se puedan contaminar; y colocar y operar ventiladores u otros equipos de aire de manera que minimicen el potencial de contaminar productos, materiales de empaque y superficies de contacto.

2.3.6. Iluminación

La iluminación en las plantas de fabricación de productos farmacéuticos es de suma importancia, no solo desde los aspectos técnicos de iluminación de plantas, sino que además desde el punto de vista del diseño de los mismos equipos. De hecho, hay áreas especiales dentro de la planta que requerirán iluminación a prueba de explosiones. Estos sistemas de iluminación deben ser resistentes a la humedad, a los químicos para limpieza y además no deben facilitar el acumulamiento de partículas o polvo.

La planta y las instalaciones deben ofrecer iluminación adecuada en áreas de lavado de manos, vestuarios, casilleros, baños y en todas las zonas donde se examinen, procesen o almacenen productos, materiales o materias primas, como así también donde se limpien equipos o utensilios. Los artefactos que estén colocados sobre los productos que se encuentren en cualquier etapa de preparación deben tener bombillos, elementos, claraboyas u otros cristales de

seguridad protegidos, de tal manera que se pueda evitar la contaminación en caso de ruptura de vidrios.

2.3.7. Equipos, recipientes, utensilios

Al igual que los componentes de plantas que hemos visto, los equipos, recipientes o utensilios no escapan a los requerimientos del GMP. Estos deben estar diseñados acorde a la aplicación en donde serán utilizados, estos deben satisfacer los requisitos de sanitización y no deben permitir el acumulamiento de ningún tipo de sustancias. Los materiales no deben tener ningún tipo de reacción con los productos, ni con los productos de limpieza.

2.3.8. Diseño y fabricación de equipos y utensilios

Una de las características muy importantes de los equipos y utensilios utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos, es que deben ser de fácil desmonte, fácil mantenimiento y fácil sanitización. Algunas características especiales se listan a continuación. - No deben aparecer esquinas angulares o cortantes, espacios cerrados que puedan almacenar suciedad, agua u otros, ya que son difíciles de limpiar y sanitizar y que pueden constituirse en causales de contaminación.

Todas las uniones de y soldaduras de máquinas deben ser lo más liso y pulidos posibles, no deben quedar ranuras, residuos de soldadura o maquinado. En todos los sistemas lubricados en la maquinaria o el equipo deben ser diseñados de tal forma que impidan totalmente el contacto con los materiales de fabricación. En el caso de los tipos de lubricantes a utilizar, habrá de seleccionarse únicamente aquellos que cumplen con requisitos de no toxicidad para estos tipos de proceso.

2.3.9. Alimentación de agua a la planta

El agua que se utiliza en la planta debe cumplir una cantidad considerable de requisitos para poder ser utilizada en los diferentes procesos, pero es necesario analizar cada proceso para garantizar el suministro adecuado. El suministro de agua debe ser suficiente para las operaciones deseadas y debe ser suministrada

de una fuente adecuada. Cualquier agua que entre en contacto con productos o con superficies de debe ser inocua y tener una calidad sanitaria adecuada. Debe suministrarse agua corriente a temperatura adecuada y con la presión necesaria en todas las áreas donde se requiera para el procesamiento de alimentos, para limpiar equipos, utensilios y materiales de empaque o para las instalaciones sanitarias de los empleados.

2.3.10. Tuberías

Las tuberías en una instalación farmacéutica deben cumplir con todas las normas GMP, así mismo con las normas internacionales de identificación e instalación. La tubería debe tener el tamaño y diseño adecuado e instalación y mantenimiento adecuados [10].

2.4. Informes de la OMS

No todos los informes de la OMS se mencionan las buenas prácticas de manufactura, en algunos se habla de algo complementario a las buenas prácticas y no todo lo relacionado con este cumplimiento.

Figura 2-2 Informes de Buenas Prácticas de Manufactura



2.4.1. Informe 32 OMS

Este informe presenta las recomendaciones de un grupo internacional de expertos convocado por la Organización Mundial de la Salud para que examine diversos asuntos relativos a la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos y las especificaciones aplicables a sustancias y formas farmacéuticas.

Siendo de especial interés para los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica, el informe contiene recomendaciones sobre las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos, y pautas provisionarias para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos y para la aplicación del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional [14].

El Informe 32 en 1992 fue presentado en tres partes. Cuando este llegó, la exigencia aumento y esto género que muchas empresas desistieran de mantener estos cumplimientos. Adicionalmente, aparece una v minúscula -BPMv- esto significa que se debe garantizar la vigencia del cumplimiento.

2.4.2. Informes 37 y 45

Ahora en el Informe 37 del 2003, se escribieron todos los capítulos sobre las buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos (principios fundamentales) en el anexo 4. Se incluyó modelo de riesgo Hazard Analysis Critical Control Points (HACCP) utilizado en las fábricas de alimentos para evaluar la inocuidad, y en la industria farmacéutica se utilizó para que los productos fueran seguros, puros y eficaces este se sugiere, pero no es una obligación. Adicional, se incluye buenas prácticas de almacenamiento con buenas prácticas de distribución.

El Grupo Técnico de BPM revisó y analizó todos los comentarios recibidos y produjo la presente Guía de Verificación de las BPM para las Américas. El documento se presenta a consideración de la IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica [15].

Algunas de las ventajas de la Guía son:

- La Guía ayudará a establecer las normas para las inspecciones de BPM;
- Será más integral que lo que está actualmente utilizándose y envía el mensaje de que los países necesitan trabajar conjuntamente para cumplir con las normas establecidas; y, por consiguiente, mejorar la calidad de los productos farmacéuticos;
- Servirá de modelo de trabajo necesario para los criterios comunes;

- No debe usarse como una lista de control, pero debe mostrar los principios importantes considerar en colaboración con una inspección;
- Puede usarse como un documento de adiestramiento para las inspecciones de BPF;
- Será útil a los países al educar a los inspectores con criterios unificados.

El Informe 45, es uno de los informes más completos. En el anexo 6 donde se mencionan Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS (Principios fundamentales para productos farmacéuticos), se empieza a exigir la gestión del riesgo con base de la Guía de ICHQ9 se incluye toda la organización. El cumplimiento a estos informes dependerá del país que se encuentren y de las entidades regulatorias.

2.5. Diferencias entre el Informe 32 y 37 de Buenas Prácticas de Manufactura

Tabla 2-1 Diferencia Entre Informe 32 e Informe 37

| SUSTITUCIÓN DE INFORME OMS 32 AL 37 | | | |
|--|---------------------------|--|--|
| Capítulo (INF. 37) | Área | INFORME 32 | INFORME 37 |
| 1 | Garantía de Calidad | Incorpora el diseño y la elaboración del producto. | Incorpora en BPM el diseño y DESARROLLO del producto. |
| 4 | Calificación y Validación | Evidencia documental de IQ, OQ, PQ. | Evidencia documental de DQ, IQ, OQ, validación u PQ. |
| | | | El compromiso de mantener el estado de validación continua debe estar en el plan maestro de validación o manual de calidad |

| | | | |
|----|--|---|---|
| 6 | Retiro de Producto (RECALL) | Para ejecución y coordinación de los órdenes de retiro de un producto, persona debe ser independiente de los departamentos de venta y organización. | Para ejecución y coordinación debe ser una Persona autorizada. |
| 7 | Producción y análisis por contrato | persona responsable de autorizar la circulación del producto asegurará que el lote ha sido fabricado conforme a las exigencias | Establecer en contrato responsable de emitir el certificado de análisis para aprobación de circulación de producto. |
| 8 | Autoinspección y auditorías de Calidad | Dependerá de las necesidades de cada compañía. | Debería realizarse como mínimo una vez al año. La frecuencia debe estar establecida en el procedimiento. |
| 9 | Personal | Jefe producción asegura que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de la calidad. | Jefe producción asegura que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada. |
| | | Jefaturas de producción y Control de Calidad generalmente comparten responsabilidades. | Jefaturas de producción y Control de Calidad generalmente comparten responsabilidades: entre ellas realización y evaluación de los controles en proceso |
| | | | La función de aprobar la liberación de un lote, esto lo realiza normalmente aseguramiento de la calidad a través de la revisión del lote. |
| 10 | Registro de procesado, envasado de lotes | Mantener registros del procesado, envasado de lotes o partes de lotes procesados. | Se recomienda copiar o validar programas de computación: El transcribir de documentos aprobados debe ser evitado. |

| | | | |
|-------|----------------------|---|---|
| 11 | Instalación | Áreas de almacenamiento: En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. | Áreas de almacenamiento: Los lugares de recepción y despacho deben estar separados y los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. |
| | | Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire y, donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones. | Las áreas de producción deberían ser ventiladas (incluyendo filtración de aire hasta un nivel suficiente para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada). |
| 13,14 | Equipos y materiales | | Los equipos no dedicados deberían ser limpiados entre producciones de productos farmacéuticos diferentes |
| | | | Se deberían mantener planos/dibujos/diagramas actualizados de los equipos críticos y de los sistemas de apoyo crítico. |
| | | Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos, a fin de verificar si los medios de cultivos son apropiados. | Se deberían aplicar tanto controles positivos como negativos, a fin de verificar si los medios de cultivos son apropiados cada vez que se preparan y utilizan. Los estándares de referencia deben ser etiquetados. |
| 15 | Documentación | Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados. | Los documentos obsoletos deberían ser retenidos durante un período específico de tiempo. |

| | | | |
|----|--------------------------------|--|--|
| | | Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para cada instrumento y equipo | Procedimiento operativo del equipo o pieza de equipo que lleve uso, calibración, limpieza y mantenimiento |
| 16 | Buenas prácticas de producción | Los documentos deben ser aprobados, firmados, y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización. | Ningún documento debe modificarse sin autorización y aprobación. |
| | | Las áreas donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico. | Monitoreo ambiental (por ejemplo: monitoreo microbiológico y de material particulado cuando sea apropiado. |

2.6. Buenas Prácticas de Manufactura en Ecuador

La Ley Orgánica de Salud en su Artículo 129, establece que: "El cumplimiento de las normas de vigilancia y control sanitario es obligatorio para todas las instituciones, organismos y establecimientos públicos y privados que realicen actividades de producción, importación, exportación, almacenamiento, transporte, distribución, comercialización y expendio de productos de uso y consumo humano". El Comité de Expertos en Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas de la Organización Mundial de la Salud, mediante informe Técnico No. 37 (WHO Technical Report Series No. 908) en Anexo 4, establece las guías de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos; y mediante informe Técnico No. 50 (WHO Technical Report Series No. 996) Anexo 3, establece las guías de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Biológicos [16].

En el marco del Acuerdo Productivo Nacional, suscrito entre el sector farmacéutico nacional, el ministerio de industrias y la autoridad Sanitaria Nacional, el país ha adoptado oficialmente el informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para medicamentos. Aunque el reporte 32 emitido en 1992 por la Organización

Mundial de la Salud (OMS), “es muy completo”, también es importante “ir mejorando los procesos” y las BPM han ido evolucionando.

La nueva normativa “es de cumplimiento obligatorio para todas las personas naturales o jurídicas, nacionales o extranjeras que sean propietarios, representantes legales, directores técnicos de los laboratorios farmacéuticos nacionales y extranjeros que soliciten el registro sanitario en el Ecuador, donde se fabriquen, maquilen, acondicionen, almacenen, distribuyan y transporten medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos, radiofármacos, ingredientes farmacéuticos activos y productos en investigación”, detalla el registro oficial vigente.

2.7. Consideraciones generales para laboratorios farmacéuticos nacionales

Todos los laboratorios farmacéuticos nacionales, previo al inicio de las actividades de fabricación, acondicionamiento o maquila de medicamentos en general, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos biológicos, radiofármacos, ingredientes farmacéuticos activos y productos en investigación, deben obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, así como el permiso de funcionamiento, otorgados por la ARCSA.

Los laboratorios farmacéuticos deben contar con un jefe de producción, un jefe de control de calidad y un director técnico; mismo que deben ser profesionales Químicos Farmacéuticos o Bioquímicos Farmacéuticos.

La Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura tiene alcance en cuanto a la fabricación, maquila, acondicionamiento, almacenamiento, distribución y transporte que se realice a través de los laboratorios farmacéuticos. El transporte propio o tercerizado utilizado para los productos terminados que serán comercializados por la empresa, debe ser auditado dentro del alcance de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura. En el caso de que el transporte tercerizado haya sido previamente auditado en el alcance de la certificación de Buenas Prácticas de otro

establecimiento farmacéutico, se debe presentar el contrato de prestación de servicios.

El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura tendrá una vigencia de tres (3) años a partir de la fecha de su emisión, y será renovado por periodos iguales. Si durante la vigencia del certificado de BPM, el laboratorio farmacéutico realiza alguna ampliación o modificación, se mantendrá la vigencia inicial del mismo.

Los laboratorios farmacéuticos deben tener áreas específicas, autónomas e independientes para la fabricación de productos farmacéuticos que posean materiales altamente sensibilizantes, preparaciones biológicas, material de naturaleza infecciosa o con una alta actividad farmacológica o toxicidad.

2.8. Proceso de certificación en BPM para laboratorios farmacéuticos nacionales

Proceso orientado a otorgar el certificado de buenas prácticas de manufactura a todos los laboratorios farmacéuticos instalados en la República del Ecuador, que fabriquen, almacenen y maquilen medicamentos, como producto terminado, semielaborado o acondicionados en empaques primarios o secundarios.

2.8.1. Modificación, ampliación y renovación para laboratorios farmacéuticos nacionales

El proceso de renovación de la certificación de BPM, el regulado debe presentar la solicitud de renovación de certificación de BPM, con al menos ciento veinte (120) días plazo previos a la fecha de vencimiento del certificado; sin perjuicio de que se inicien las acciones legales respectivas por la caducidad del certificado durante el proceso de la renovación, conforme lo descrito en la disposición general primera de la presente normativa.

2.8.2. Auditorias de seguimiento de Buenas Prácticas de Manufactura para normativa de Buenas Prácticas para Laboratorios farmacéuticos

Las auditorias de seguimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, se realizarán bajo los lineamientos establecidos en los informes técnicos de la OMS, según

corresponda. Se realizarán auditorías de seguimiento, al menos una vez por año, con la finalidad de verificar el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura y las condiciones bajo las cuales se otorgó la certificación.

2.8.3. Sanciones

El incumplimiento a las disposiciones contenidas en la **NORMATIVA DE BUENAS PRACTICAS PARA LABORATORIOS FARMACEUTICOS** para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura será sancionado de conformidad a lo establecido en la Ley Orgánica de Salud y demás normativa vigente aplicable; sin perjuicio de las sanciones civiles, administrativas y penales a las que hubiera lugar. Adicionalmente, de acuerdo con el no cumplimiento, la ARCSA podrá suspender total o parcialmente la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, así como los registros sanitarios de todos los productos que se encuentren en el alcance de la certificación.

No se podrá comercializar los productos que hayan sido fabricados sin certificación de Buenas Prácticas de Manufactura. Cuando un laboratorio farmacéutico tuviera el certificado BPM caducado, o fuera objeto de suspensión o cancelación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, se suspenderá o cancelará de igual forma el permiso de funcionamiento y los registros sanitarios de todos los productos o medicamentos que se encuentren en el alcance de la certificación, según corresponda. En el caso de cancelación el regulado debe iniciar nuevamente el proceso de certificación [16].

CAPÍTULO 3

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la Investigación

Es una investigación de carácter descriptiva, usando la técnica de recolección de datos, la cual, se enfoca en reunir información de diversas fuentes a fin de obtener una visión completa del tema de interés y su posterior análisis. Donde se revisa la documentación de las áreas involucradas para determinar su estado, y así realizar una posterior implementación para llegar a cumplir con las mejoras en la empresa farmacéutica.

Entre los instrumentos que sirven de apoyo en la recolección de datos, se encuentran; fichas, formatos de cuestionario, guías de entrevista y la observación a través de las visitas de campo. En este estudio usamos el Anexo 04 del Informe 37 de Buenas Prácticas Manufactura de la OMS, este informe es una guía que permite realizar la revisión del estado de la compañía y posteriormente implementar las mejoras según el área al que corresponda, teniendo en cuenta los aspectos que impactan la calidad del producto.

3.2. Objeto de Estudio

El objeto de estudio es una Empresa farmacéutica ubicada al Norte de la ciudad de Guayaquil, encargada de la fabricación de medicamentos en general no estériles, como soluciones orales y tópicas. El estudio comprende la planta física, equipos y documentación perteneciente al Laboratorio farmacéutico, así mismo los distintos departamentos que intervienen en los procesos:

- Operación
- Validación
- Aseguramiento de Calidad
- Producción
- Mantenimiento
- Bodega de Materia Prima y Producto Terminado
- Compras

- Recursos Humanos
- Seguridad Industrial
- Regulatorios

3.3. Diagnóstico Inicial

Se realizó el diagnóstico inicial a la empresa que se encarga de la elaboración de productos farmacéuticos no estériles, entre las actividades que se desempeñan, se encuentra; el pesaje de materia prima, carga y mezcla de materiales, control en procesos, la aprobación del producto terminado, el almacenamiento de los productos y su logística.

El laboratorio farmacéutico se encuentra certificado en base al Informe 32 de las Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS. El enfoque abarca una serie de normas o disposiciones obligatorias que forman los lineamientos de las BPM, con el fin de asegurar la calidad de los productos que se fabriquen en la empresa.

Para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura según el Informe 37, establecimos la situación inicial de las distintas áreas de trabajo que intervienen en el proceso, usando el Anexo 04 de guía, se realizaron reuniones con los representantes de cada área correspondiente, en el cual se revisó cada ítem por capítulos.

El estudio diagnóstico también incluye los siguientes aspectos:

- Instalaciones
- Limpieza de áreas
- Personal – Salud Ocupacional
- Condiciones de proceso
- Aseguramiento y control de la calidad.

3.4. Implementación

Para realizar la implementación, se elaboró un plan de acción con el ítem que no se cumplía o se encontraba por implementar, en el cual se detallan; las actividades a realizar, el responsable, fecha de cumplimiento y el estado en que se encuentre.

Se revisaron los procedimientos y registros actuales. De esta manera, se crearon los procedimientos faltantes que permitan cumplir con los requisitos de la norma. Se fue programando actividades y reuniones para llevar el seguimiento del Anexo 04 del Informe 37 de BPM de la OMS, donde se plantearon las fechas de:

- Seguimiento de las BPM según el Anexo 04
- Revisión y entrega de procedimientos
- Divulgaciones de la documentación creada
- Monitoreo de limpieza
- Capacitaciones al personal involucrado en los procesos
- Recorridos por áreas en la empresa.

3.5. Verificación del grado de cumplimiento de BPM

Una vez implementadas todas las observaciones realizadas a las áreas respectivas según el capítulo que se asignó, se procede a realizar la verificación del cumplimiento, revisando el formulario del Anexo 04 hasta establecer un nuevo porcentaje de cumplimiento.

CAPÍTULO 4

4. Resultados

El análisis de situación inicial se efectuó en base al Anexo 4 del Informe 37, La empresa se encontraba certificada según el informe 32 de la OMS, se realizó la respectiva revisión de las instalaciones, los equipos, la materia prima y material de empaque, así como del personal, los procesos de producción, el almacenamiento y transporte.

Se detallan los capítulos que no aplican en la revisión:

- Capítulo 7: Producción por contrato y análisis
- Capítulo 19: Productos Farmacéuticos estériles
- Capítulo 21: Manufactura de preparaciones estériles.
- Capítulo 22: Productos de esterilización terminal
- Capítulo 23: Preparaciones asépticas
- Capítulo 24: Procesamiento
- Capítulo 25: Esterilización
- Capítulo 26: Esterilización térmica
- Capítulo 27: Esterilización por calor húmedo
- Capítulo 28: Esterilización por calor seco
- Capítulo 29: Esterilización por radiación

Tabla 4-1 Diagnóstico inicial en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS. Se detalla el porcentaje de cumplimiento por capítulo.

| ANEXO 4 INFORME 37 BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA | CUMPLIMIENTO | | |
|--|--------------|-----------|-----|
| | CUMPLE | NO CUMPLE | N/A |
| Capítulo 1: Garantía de Calidad | 61% | 39% | 0% |
| Capítulo 2: Buenas Prácticas de | 80% | 20% | |

| | | | |
|--|------|-----|-----|
| Manufactura | | | 0 % |
| Capítulo 3: Saneamiento e Higiene | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 4: Calificación y Validación | 84% | 16% | 0% |
| Capítulo 5: Quejas y Reclamos | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 6: Productos Retirados del Mercado | 80% | 20% | 0% |
| Capítulo 8: Autoinspección y Garantía de Calidad | 95% | 5% | 0% |
| Capítulo 9: Personal | 75% | 21% | 4% |
| Capítulo 10: Capacitación | 67% | 25% | 8% |
| Capítulo 11: Higiene Personal | 64% | 27% | 9% |
| Capítulo 12: Instalaciones | 67% | 23% | 10% |
| Capítulo 13: Equipos | 70% | 30% | 0% |
| Capítulo 14: Materiales | 55% | 40% | 5% |
| Capítulo 15: Documentación | 76% | 24% | 6% |
| Capítulo 16: Buenas Prácticas de Producción | 53% | 25% | 12% |
| Capítulo 17: Buenas Prácticas de Control de Calidad | 79% | 20% | 1% |
| Capítulo 18: Análisis de Riesgo y puntos críticos de Control | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 20: Sanitización | 65% | 22% | 13% |
| Capítulo 37: BPM de agua para uso farmacéutico | 63% | 6% | 31% |
| Capítulo 38: Sistema de Purificación | 44% | 16% | 40% |

| | | | |
|---|------|-----|-----|
| de agua | | | |
| Capítulo 39: Sistema de almacenamiento y distribución de Agua | 68% | 2% | 30% |
| Capítulo 40: Consideraciones operacionales. Start up ycomissioning-Puesta en marcha sistemas de agua | 34% | 66% | 0% |
| Capítulo 41: Inspecciones de sistema de agua | 70% | 10% | 20% |
| Capítulo 43: Calefacción, ventilación y sistemas de aireacondicionado para formas farmacéuticas no estériles. | 58% | 13% | 29% |
| Capítulo 44: Validación | 88% | 12% | 1% |
| Capítulo 45: Validación de sistemas de calefacción,ventilación y aire acondicionado | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 46: Puesta en funcionamiento | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 47: Calefacción | 74% | 26% | 0% |
| Capítulo 48: Validación de sistemas de agua para usofarmacéutico | 80% | 20% | 0% |
| Capítulo 49: Puesto en funcionamiento del sistema deagua | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 50: Calificación | 86% | 14% | 0% |
| Capítulo 51: Validación de Limpieza | 63% | 13% | 25% |
| Capítulo 52: Protocolos e Informes de Validación deLimpieza | 67% | 33% | 0% |
| Capítulo 53: Personal | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 54: Equipos | 83% | 0% | 17% |
| Capítulo 55: Detergentes | 50% | 35% | 15% |
| Capítulo 56: Microbiología | 80% | 20% | 0% |
| Capítulo 57: Muestreo | 91% | 0% | 9% |
| Capítulo 58: Metodología Analítica | 100% | 0% | 0% |

| | | | |
|---|------|-----|-----|
| Capítulo 59: Determinación de límites de aceptación | 80% | 0% | 20% |
| Capítulo 60: Validación de metodología analítica | 71% | 21% | 7% |
| Capítulo 61: Metodologías Farmacopéicas | 75% | 0% | 25% |
| Capítulo 62: Metodologías no Farmacopéicas | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 63: Validación de metodologías | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 64: Características de procedimientos analíticos | 83% | 17% | 0% |
| Capítulo 65: Validación de sistemas computarizados | 62% | 38% | 0% |
| Capítulo 66: Especificación del sistema | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 67: Especificación del funcionamiento | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 68: Seguridad | 70% | 30% | 0% |
| Capítulo 69: Back up | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 70: Validación | 67% | 0% | 33% |
| Capítulo 71: Validación de Hardware y Software | 10% | 87% | 3% |
| Capítulo 72: Calificación de sistemas y equipos | 67% | 33% | 0% |
| Capítulo 73: Calificación de Diseño | 50% | 50% | 0% |
| Capítulo 74: IQ Calificación a la Instalación | 63% | 37% | 0% |
| Capítulo 75: OQ Calificación Operacional | 75% | 25% | 0% |
| Capítulo 76: Recalificación | 38% | 62% | 0% |
| Capítulo 77: Calificación de sistemas y equipos en uso | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 78: Validación de procesos no | 100% | 0% | 0% |

| | | | |
|---|------------|------------|-----------|
| estériles | | | |
| Capítulo 79: Validación prospectiva | 91% | 9% | 0% |
| Capítulo 80: Validación concurrente | 73% | 27% | 0% |
| Capítulo 82: Revalidación | 100% | 0% | 0% |
| Capítulo 83: Control de Cambios | 40% | 60% | 0% |
| Capítulo 84: Buenas Prácticas de Almacenamiento | 65% | 25% | 0% |
| Capítulo 85: Instalaciones y equipamiento | 69% | 31% | 0% |
| Capítulo 86: Requisitos de almacenamiento | 69% | 28% | 3% |
| Capítulo 87: Productos devueltos | 0% | 95% | 15% |
| Capítulo 88: Despacho y Transporte | 60% | 40% | 0% |
| Capítulo 89: Retiro de Producto | 100% | 0% | 0% |
| Promedio Total | 75% | 20% | 6% |

Obtenidos los resultados del análisis inicial se evidenció que el Laboratorio Farmacéutico cuenta con un cumplimiento del Informe 37 de un promedio del 75%, el no cumplimiento es del 20%, el cual indica que hay distintos puntos por implementar y un 6% de puntos que no aplican.

Se realizó la revisión de instalaciones de la planta farmacéutica, en la cual se pudo observar que las instalaciones eléctricas visibles se encontraban en buen estado, se evidenció que estaba identificada la mayoría de las tuberías con el flujo respectivo; sin embargo, se hacen observaciones de lo siguiente:

- Manchas en la pared, en áreas de etiquetado y envasado
- Hace falta gabinetes para mangueras y útiles de limpieza en área de Manufactura

- Manufactura, falta identificación de botones en la caja de monitoreo de tanques
- Identificar todas las tuberías con el flujo respectivo
- Colocar a todos los paneles eléctricos la identificación de “RIESGO ELECTRICO”
- Identificación de las líneas aire, agua, etc.

En la Bodega de Materia Prima se evidenció lo siguiente:

- El piso se encuentra en mal estado
- Racks sin identificar
- Área de Bodega de desechos peligrosos con materiales de rechazo
- Baldes sin tapa afuera del área de bodega de desechos usadas para dispensar
- Lámpara de insectos a la entrada de Materia Prima
- Material de Limpieza en una esquina

En Bodega de Material de Empaque:

- Paredes y piso en mal estado
- Mucho desorden, envases, cajas, fundas en pisos
- Botiquín caído
- Mucho polvo y un insecto (mosca)
- Carritos de lavado sin un lugar adecuado
- Mal olor con las canecas de Micro que están en proceso de desecho
- Escobas sin lugar adecuado
- No hay en si un orden de almacenamiento
- Cuentan con escaleras grandes y anchas, las cuales no se usan porque es muy pequeño el espacio y muy pesadas

En Bodega de Producto Terminado:

- Piso dañado y sucio
- Pallets encima de cartones del producto terminado alcohol Weir 250mL
- Escaleras sucias
- Pallets en mal estado y cajas abiertas
- Cartones con pisadas de zapatos

4.1. Implementación

En base al diagnóstico inicial se explican los numerales que no cumplen con lo especificado en la norma y se propone el respectivo plan de acción a cumplir.

En las observaciones realizadas se muestra que hay actividades en distintas áreas y procesos de fabricación de un producto que no se registran o no se lleva un control de la información documentada, la cual no es suficiente para cumplir con los requisitos de la norma. En las siguientes tablas se demuestra los numerales que no cumplen con respecto al Anexo 4 del Informe 37 de la OMS.

Tabla 4-2 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 1 Garantía de la Calidad.

| 1 | GARANTÍA DE LA CALIDAD | | |
|-----|---|---|------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 1.2 | ¿En las descripciones de puesto, están claramente especificadas las responsabilidades gerenciales | -Solicitar el organigrama actualizado y firmado -Solicitar perfil de funciones actualizado y firmado | Recursos Humanos |

| | | | |
|---|--|--|------------------------------|
| | ¿Se toman disposiciones para la fabricación, el suministro y el uso de los materiales correctos de partida, de envase y empaque? | -Revisar y actualizar POE compras. Debería incluir solicitud de MSDS, ficha técnica/certificado análisis Revisar el POE de planificación de la producción | Compras |
| 1.3 | ¿Existen disposiciones para asegurar que los productos mantengan la calidad durante el almacenamiento y distribución, durante toda su vida útil? | -Incluir condiciones de temperatura en el POE distribución de productos | Bodega de Producto terminado |
| | | -Revisar POE Estabilidad | Aseguramiento de calidad |
| | ¿Se dispone de un procedimiento para autoinspecciones y / o auditorías de calidad que evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad y se incluyen proveedores? | - Revisar informes de las auditorías internas realizadas hasta el 2020 | Aseguramiento de calidad |
| | | - Revisar y actualizar POE-GC-14 Separar auditoría interna de auditoría de proveedores" | Aseguramiento de calidad |
| ¿El fabricante tiene definida la política acerca de su responsabilidad para que sus productos cumplan con los requisitos de comercialización, calidad, seguridad y eficacia que no pongan a los pacientes en situación de riesgo? | - Revisar la política existente adecuarla | Aseguramiento de calidad | |

Tabla 4-3 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 2 Buenas Prácticas de Manufactura.

| 2 | BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA | | |
|-------|--|--|--------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 2.4.5 | ¿Procedimientos e instrucciones aprobadas? | Actualizar POEs | Aseguramiento de Calidad |
| 2.10 | ¿Se encuentra implementado un sistema para retirar del mercado cualquier lote del producto? | Revisar del POE-GC-16 Retiro del producto de mercado | Aseguramiento de Calidad |
| | ¿Las quejas sobre los productos comercializados, son examinadas, son investigadas las causas de los defectos de calidad objeto de estas y son tomadas las medidas pertinentes respecto a los productos defectuosos para prevenir la recurrencia? | Revisar POE-GC-06 Manejo de reclamos del mercado | Aseguramiento de Calidad |

Tabla 4-4 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 4 CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

| 4 | CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN | | |
|-------|---|--|-------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 4.3.3 | ¿Se encuentran documentados los protocolos y reportes de la calificación de operación de las instalaciones locativas, los sistemas de apoyo | -Entregar protocolos y reportes de la calificación de operación de las instalaciones locativas | Validación |

| | | | |
|-------|--|---|------------|
| | crítico y de ellos se puede concluir que los equipos operan de acuerdo con sus especificaciones de diseño? | | |
| 4.3.4 | ¿Se encuentran documentados los protocolos y reportes de la calificación de desempeño de los sistemas de apoyo crítico tales como agua, aire comprimido, sistema de ventilación, vapor y demás que se requieran? ¿Y de ellos se puede concluir operan de acuerdo con sus especificaciones? | -Entregar reportes de la calificación de desempeño de los sistemas de apoyo crítico | Validación |

Tabla 4-5 Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 6 Productos retirados del mercado.

| 6 | PRODUCTOS RETIRADOS DEL MERCADO | | |
|-----|--|---|--------------------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 6.1 | ¿Existe un sistema para retirar del mercado los productos que se sabe o se sospecha que son defectuosos, con prontitud y eficacia? | -Revisar del POE-GC-16 Retiro de Producto del Mercado | -Ventas -Aseguramiento de Calidad |

Tabla 4-6 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 8 Autoinspección y Auditoría de Calidad

| 8 | AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORÍA DE CALIDAD | | |
|------|---|---|--------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 8.2 | ¿Existe programa de autoinspecciones y/o auditorías? | - Actualizar el POE para incluir todos los requerimientos | Aseguramiento de Calidad |
| | ¿Para la elaboración del programa se consideran resultados de autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas, además de quejas, ¿retiros del mercado y desvíos de calidad? | - Incluir en el POE | Aseguramiento de Calidad |
| 8.10 | ¿Se mantienen registros de estas evaluaciones y auditorías? | -Completar informe de Auditoría | Aseguramiento de Calidad |
| | ¿Existe un registro de proveedores aprobados disponible para las áreas que así lo requieren? | -Generar el registro en carpetas compartidas | Compras |

Tabla 4-7 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 9 Personal

| 9 | PERSONAL | | |
|---|--|---|--------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| | ¿La persona responsable para la aprobación de liberación de lote asegura siempre que los siguientes requerimientos han sido cumplidos? | -Elaborar el programa de validación de procesos | Validaciones |

| | | | |
|-----|---|--|--------------------------|
| 9.1 | b) Que los procesos de manufactura y de análisis han sido validados. | | |
| | g) Que las auditorias, auto- inspecciones y revisiones extraordinarias son realizadas por el personal capacitado y entrenado. | -Revisar el POE de capacitación de Auditores (debe separarse del POE de Auditoría Interna) | Aseguramiento de Calidad |

Tabla 4-8 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 10 Capacitación.

| 10 | CAPACITACIÓN | | |
|------|---|---|------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| | ¿Se mantienen programas y registros de dicha capacitación? | -Elaborar registros de cada área REG-RH-02-01 -Realizar el plan de capacitación específico | Recursos Humanos |
| 10.2 | ¿Se da una capacitación continua y se realiza una valoración de la efectividad de la capacitación periódicamente? | -Revisar POE-RH-04 donde se encuentra el registro de evaluación | Recursos Humanos |

Tabla 4-9 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 11 Higiene Personal

| 11 | HIGIENE PERSONAL | | |
|------|--|---|--|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 11.1 | ¿El personal es sometido a exámenes médicos antes y durante el empleo? | -Revisar con RRHH/ Plan de Medicina Preventiva -Incluir los registros de la Dra. | -Recursos Humanos -Médico Ocupacional |
| 11.2 | ¿Se dispone de carteles alusivos al lavado de manos? | - Colocarlos en la planta farmacéutica | Mantenimiento |
| 11.6 | ¿El personal viste uniformes apropiados a las actividades que realiza, incluyendo protección del cabello? ¿Los uniformes sucios, si son reutilizables, son almacenadas en contenedores cerrados separados hasta que sean lavados apropiadamente, y si es necesario, desinfectados, esterilizados y/o inactivados? | -Adquirir uniformes | Producción |

Tabla 4-10 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 12 Instalaciones

| 12 | INSTALACIONES | | |
|-------|---|--|---------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 12.3 | ¿Se toman medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza cuando se genera polvo (por ejemplo, durante el muestreo, pesaje, mezcla y operaciones de procesamiento y empaquetado de polvo)? | -Coordinar la habilitación de Cabina de dispensado para Materia Prima | Mantenimiento |
| 12.6 | ¿Las operaciones de mantenimiento no presentan un riesgo a la calidad del producto? | -Incluir en el POE-MNT-01 Mantenimiento Planta | Mantenimiento |
| 12.8 | ¿Se encuentran identificadas las cañerías de agua, gas, electricidad, vapor, aire comprimido y otros gases que se utilicen? | - Colocar identificaciones en las áreas | Mantenimiento |
| 12.14 | ¿Se encuentran limpios, ordenados y en buen estado de conservación? | - Revisar los registros de baños, Check list solo de vestuarios y duchas - Incluir registro de limpieza de vestuarios - Revisión procedimiento | Mantenimiento |

| | | | |
|---------|--|--|------------------------------|
| 12.38.8 | ¿Se almacenan de manera separada los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos? | -Identificar productos rechazados luego del análisis dado por control de calidad | Bodega de Producto Terminado |
| 12.51 | ¿Las superficies interiores (paredes, pisos y techos) son lisas con terminados suaves (“mediacaña”), sin grietas ni aberturas, no desprenden partículas, permiten una fácil y eficaz limpieza, y desinfección? | -Realizar revisiones de las instalaciones | Mantenimiento |
| 12.73 | ¿Existen programas de verificación de funcionamiento de los equipos de seguridad? | -Realizar el programa. POE-CC-08 | Seguridad Ocupacional |
| 12.79 | ¿Los sistemas de refrigeración cuentan con registro de temperatura? | -Verificar registros | Validaciones |

Tabla 4-11 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 13 Equipos.

| 13 | EQUIPOS | | |
|-------|--|---|---------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 13.4 | ¿Se etiqueta la tubería fija para indicar su contenido y la dirección del flujo? | Realizar la revisión de áreas que se encuentren identificadas | Mantenimiento |
| 13.12 | ¿Los equipos defectuosos son retirados de las áreas de producción y control de calidad o identificados como tal? | Retirar equipos dañados sin uso | Mantenimiento |

Tabla 4-12 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 14 Materiales.

| 14 | MATERIALES | | |
|-------|--|--|--------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 14.9 | ¿Los aspectos críticos de la producción y el control de los materiales partida, incluidos los requisitos de manipulación, etiquetado y envasado, quejas, los procedimientos de rechazo, son acordados entre el fabricante y el proveedor en el contrato? | -Revisar con cuantos proveedores se tienen contratos y revisar condiciones de estos, para incluir los requerimientos de la normativa | Compras |
| 14.30 | ¿El material de envasado primario o material de enva- | -Llenar el formato REG-GC-05-04 Actas de etiquetas rechazado | Control de Calidad |

| | | | |
|-------|--|---|--------------------------|
| | <p>sado impreso desactualizado u obsoleto es destruido?</p> <p>¿Se registra el destino que se le asigna?</p> | | |
| 14.35 | <p>¿Los productos terminados permanecen en cuarentena hasta la liberación definitiva?</p> | <p>-Regular la liberación en el sistema SAP para tener un mayor control en el proceso</p> | Sistemas |
| 14.46 | <p>¿Existe un procedimiento que evalúe los riesgos involucrados para llevar a cabo la recuperación de un producto?</p> | <p>-Crear un Procedimiento de Análisis de riesgo</p> | Aseguramiento de Calidad |
| 14.65 | <p>¿Están etiquetados los patrones de referencia?</p> | <p>-identificar patrones de referencia</p> | Control de Calidad |

Tabla 4-13 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 15 Documentación

| 15 | DOCUMENTACION | | |
|-------|---|---|--------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 15.2 | ¿Define las especificaciones de los materiales y métodos de fabricación e inspección? | - Revisar las especificaciones de MP y ME | Control de Calidad |
| 15.6 | ¿Asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico? | -Revisar el POE -GC-25 Trazabilidad y crear un registro | Aseguramiento de Calidad |
| 15.16 | ¿Los documentos son revisados y se mantienen actualizados? | -Revisar que la documentación esté vigente | Aseguramiento de Calidad |
| 15.38 | ¿Los estándares de referencia, la etiqueta y / o el documento de acompañamiento indican la potencia o concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez, las condiciones de almacenamiento y el número de control, según corresponda? | -Crear etiqueta que detalle la información completa | Control de Calidad |
| 15.40 | ¿Las especificaciones se encuentran debidamente autorizadas y fechadas? | -Actualizar especificaciones (de acuerdo con lo registrado ARCSA) de producto terminado y material de empaque | Control de Calidad |

| | | | |
|---------|--|---|--------------------|
| 15.44 | ¿Se realizan revisiones periódicas de las especificaciones cuantas veces sean necesarias para cumplir con las nuevas ediciones de la farmacopea oficial? | - Incluirlo en el POE-GC-01 | Control de Calidad |
| 15.47 | ¿Las especificaciones para el inicio de las materias primas, materiales, producto intermedio y a granel, así como para los envases y de los productos terminados proporcionan una descripción de los materiales incluyendo?: (a) el nombre designado (en su caso, la Denominación Común Internacional) y código interno de referencia | - Realizar ficha técnica de materia prima y material de empaque | Control de Calidad |
| 15.55.5 | (e) las instrucciones para el muestreo y análisis, o una referencia a los procedimientos | - Añadir a la ficha técnica | Control de Calidad |
| 15.56 | ¿Existe para cada producto y tamaño de lote a fabricar, una fórmula maestra autorizada formalmente? | -Revisar fórmulas Maestras | Producción |

Tabla 4-14 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 16 Buenas Prácticas de Producción.

| 16 | BUENAS PRÁCTICAS EN PRODUCCIÓN | | |
|-------|--|--|--------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 16.16 | ¿Se evita la contaminación cruzada accidental de la liberación incontrolada de polvo, gases, partículas, vapores, aerosoles u organismos a partir de materiales y productos en proceso, a partir de residuos en el equipo o instrumentos, la intrusión de insectos, y de la ropa de los operadores, la piel, etc.? | -Revisar Procedimiento | Aseguramiento de Calidad |
| 16.23 | ¿Los equipos defectuosos son retirados de su uso hasta que la deficiencia haya sido remediada? | -Revisar si se lleva a registro | Mantenimiento |
| 16.28 | ¿Se tiene un procedimiento que evite y minimice cualquier tipo de contaminación, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas? | -Incluir en PoE de Contaminación cruzada | Aseguramiento de Calidad |
| 16.36 | ¿Las operaciones de reparación y mantenimiento no representan ningún peligro para la calidad de los productos? | -Incluirlo en el POE-MNT-01 Mantenimiento de la Planta | Mantenimiento |

Tabla 4-15 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 17 Buenas Prácticas en el Control de Calidad.

| 17 | BUENAS PRÁCTICAS EN EL CONTROL DE CALIDAD | | |
|-------|---|--|--------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 17.21 | ¿Los resultados Fuera de las especificaciones obtenidas durante las pruebas realizadas a los materiales, materias primas o productos son investigados de acuerdo con un procedimiento aprobado? | -Realizar el procedimiento de producto no conforme | Aseguramiento de Calidad |
| 17.47 | ¿Control de Calidad evalúa la calidad y la estabilidad de los medicamentos terminados y, Cuando sea necesario, ¿de los materiales y productos intermedios? | -Incluir en el procedimiento de estabilidad | Control de Calidad |
| 17.48 | ¿Control de Calidad establece las fechas de caducidad y especificaciones de vida útil sobre la base de pruebas de estabilidad relacionados con las condiciones de almacenamiento? | -Incluir en el procedimiento de estabilidad | Control de Calidad |
| 17.49 | ¿Cuentan con un programa escrito y permanente de la determinación de la estabilidad acorde a la normativa actual? | -Actualizar el programa y realizar protocolo para cada producto de estabilidad | Control de Calidad |

Tabla 4-16 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 38 BPM Agua para uso farmacéutico

| 38 | SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA | | |
|------|---|--|--------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 38.6 | ¿Se consideran pruebas adicionales si hay algún cambio en la fuente de agua cruda, las técnicas de tratamiento o la configuración del sistema? | -Incluir en POE-CC-11 Agua Potable y Agua Purificada | Aseguramiento de Calidad |
| 38.9 | ¿Los cambios en el sistema o en su funcionamiento no se realizan hasta que se haya completado una revisión y el departamento de control de calidad haya aprobado el cambio de acuerdo con los procedimientos de control de cambios? | - Incluir en el POE de control de cambios | Aseguramiento de Calidad |

Tabla 4-17 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 40 Consideraciones Operacionales.

| 40 | CONSIDERACIONES OPERACIONALES | | |
|-------|--|--|--------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | REQUERIMIENTO |
| 40.24 | REVISIONES DEL SISTEMA ¿Los sistemas WPU (BPW, BHPW y BWFI) se revisan a intervalos regulares apropiados? | -Revisar el registro y programa de Revisión de sistema de agua | Mantenimiento ingeniería |
| 40.25 | ¿El equipo de revisión comprende representantes de ingeniería, control de | - Incluirlo en el protocolo de validación del Sistema de agua | Ingeniería Validaciones |

| | | | |
|-------|--|--|--------------------------|
| | calidad, microbiología, operaciones y mantenimiento? | | |
| 40.27 | <p>¿Para sistemas nuevos o sistemas que muestran inestabilidad o falta de fiabilidad, también se revisa lo siguiente?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de investigación - Acciones correctivas y acciones preventivas (sus siglas en inglés CAPA) - Calificación (DQ, prueba de aceptación de fábrica (sus siglas en inglés FAT), IQ, prueba de aceptación del sitio (SAT), OQ, PQ) o documentos de verificación equivalente, y fases de supervisión del sistema | - Debe contemplarse en el POE control de Cambios | Aseguramiento de Calidad |

Tabla 4-18 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 47 Calificación.

| 47 | CALIFICACION | | |
|------|---|---|-------------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 47.3 | ¿El plan maestro de validación define la naturaleza y extensión de las pruebas y los procedimientos y protocolos de las pruebas a seguir? | - Incluir en el Plan Maestro de validación | Validaciones |
| 47.4 | ¿Las etapas de calificación de los sistemas HVAC incluyen calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ)? | -Revisión que las etapas de calificación se encuentren documentadas | -Mantenimiento -Ingeniería |
| 47,5 | ¿Se realiza análisis de riesgo para determinar los parámetros críticos y no críticos de todos los componentes de instalación de HVAC, subsistemas y controles, deben ser determinados mediante un análisis de riesgo? | - Implementar análisis de riesgos | Ingeniería |

Tabla 4-19 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 60 Validación de Metodologías analíticas.

| 60 | VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS ANALITICAS | | |
|------|--|---|--------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 60.5 | ¿Los dispositivos Analíticos empleados para estos análisis se encuentran calificados y los instrumentos de medición empleados en la clasificación se encuentran cali- calibrados? | - Revisar que todos los equipos se encuentren calibrados en la fecha corres-pondiente | Validaciones |
| 60.6 | ¿Los procedimientos nuevos de análisis se encuentran validados? | -Actualizar programa | Validaciones |
| 60.7 | ¿Se cuenta con especificaciones para materiales y productos? | -Actualizar y completar fichas técnicas | Control de calidad |

Tabla 4-20 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 65 Validación de Sistemas computarizados

| 65 | VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS | | |
|------|--|--|-------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 65.5 | ¿Se realiza la evaluación periódica (continua) des-pués de la validación inicial? | - Implementar evaluación continua | Sistemas |
| 65.6 | ¿Existen procedimientos escritos para monitorear el desempeño, control de cambios, seguridad del programa y de los | -Realizar el POE de capaci-tación del personal | Sistemas |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | datos, calibración y mantenimiento, capacitación de personal, recuperación en situaciones de emergencia y reevaluación periódica? | | |
|--|---|--|--|

Tabla 4-21 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 68 Seguridad

| 68 | SEGURIDAD | | |
|------|--|---|-------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 68.4 | ¿Los procedimientos de seguridad se encuentran por escrito? | -Crear POE de Seguridad | Sistemas |
| 68.8 | ¿El ingreso de datos críticos a un computador por una persona autorizada (por ejemplo, el ingreso de una fórmula maestra de producción) es verificada de forma independiente y liberada para uso por una segunda persona autorizada? | -Modificar el sistema para que la fórmula maestra sea autorizada por Aseguramiento de calidad | Sistemas |

Tabla 4-22 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 72 Calificación de Sistemas y Equipos.

| 72 | CALIFICACIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS | | |
|-------|--|---|--------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 72.4 | ¿Cuenta el laboratorio con una política de calificación para sistemas y equipos? | - Incluirlo en el POE y protocolo de calificación de los equipos | Ingeniería |
| 72.5 | ¿La política y el programa de calificación incorpora los equipos (incluyendo instrumentos) utilizados en la producción y en el control de calidad? | - Realizar programa de calificación equipos | Ingeniería |
| 72.6 | ¿Los sistemas y equipos nuevos son sometidos a todas las etapas de calificación, incluyendo calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ), según corresponda? | - Elaborar un protocolo de Diseño para equipos | Ingeniería |
| 72.10 | ¿Los sistemas y equipos son sometidos a recalificaciones periódicas, así como también a recalificaciones después de cambios? | -Incluir en el Plan Maestro y protocolos (recalificación c/3 años o cambio mayor) | Validaciones |

Tabla 4-23 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 83 Control de cambios

| 83 | CONTROL DE CAMBIOS | | |
|------|--|--------------------------------------|--------------------------|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 83.1 | ¿Los productos fabricados con procesos que han sufrido cambios, han sido liberados para comercialización con pleno conocimiento y consideración del cambio y su impacto en el proceso de validación? | - Crear un POE de control de cambios | Aseguramiento de Calidad |

Tabla 4-24 Plan de Mejoras en base al Anexo 4 del Informe 37 de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS- Capítulo 85 Instalaciones y Equipamiento

| 85 | INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO | | |
|------|--|---|---|
| | REQUERIMIENTO | TAREA | RESPONSABLE |
| 85.1 | ¿Se toman las precauciones necesarias para evitar que personas no autorizadas ingresen a las áreas de almacenamiento? | -Colocar letrero de restricción -Gestionar la compra | -Bodega de producto terminado -Bodega de Material de empaque y materia prima |
| 85.2 | ¿Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de | -Dividir productos farmacéuticos de cosméticos | Bodega de producto terminado |

| | | | |
|-------|--|--|---|
| | materiales y productos? | | |
| 85.3 | ¿Se lleva un registro controlado de aquellos productos que requieran condiciones especiales de almacenamiento? | -Crear un registro de condiciones de almacenamiento de los productos | Aseguramiento de Calidad |
| 85.8 | ¿Se almacenan de manera separada los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos? | - Asignar un lugar | -Bodega de producto terminado -Bodega de Material de empaque y materia prima |
| 85.20 | ¿Los registros de temperatura muestran uniformidad en toda el área de almacenamiento? | -Colocar termohigrómetros en Bodega de producto terminado y material de empaque. | -Bodega de producto terminado -Bodega de Material de empaque y materia prima |

Semanalmente se fue revisando los avances del cumplimiento por departamento con el capítulo de la norma correspondiente, así también se realizaron los recorridos por la planta farmacéutica, se inspeccionó que el personal cumpla con los requisitos de la norma en cuanto a higiene, correcto uso de uniformes, se programó capacitaciones de procedimientos implementados y se procedió a capacitar al personal.

Se realizaron reuniones una vez por semana durante todo el 2021, culminando la revisión del Anexo 4 del informe 37 en marzo del 2022 en la cual se obtuvo 94% de cumplimiento y un 6% que no aplicaría.

Tabla 4-25 Estados de Cumplimientos al Inicio y Final de la Revisión.

| Estado | Cumple | No Cumple | No aplica |
|---------------------|--------|-----------|-----------|
| Diagnóstico inicial | 75% | 20% | 6% |
| Revisión final | 94% | 00% | 6% |

Figura 4-1 Evidencias dentro de la Empresa.



CAPÍTULO 5

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

Se cumplió con la Implementación de Buenas Prácticas de Manufactura basado en el Anexo 4 del Informe 37 de la OMS como parte de una mejora continua para el Laboratorio farmacéutico.

La empresa al migrar del informe 32 al Informe 37 de la OMS, presentó un 20% de no cumplimiento, al realizar su diagnóstico inicial se identificaron puntos importantes por mejorar, tal como la estandarización de actividades mediante la elaboración de procedimientos, registros y mejoras en la infraestructura.

Entre los procedimientos que se elaboraron, se encuentran: “Normas de seguridad de tecnología de la información”, “Restauración de copias de seguridad de los usuarios”, “Copias de seguridad información de usuarios”, “Manejo de control de cambios”, “Uso de cifras significativas y redondeo”, así como determinación de los principios activos.

Se demostró que la calidad de los productos aumentó, por medio de la disminución de reclamos sobre los productos por parte de los clientes, esto se logró haciendo análisis causa – raíz de los casos, aplicando acciones correctivas y preventivas.

La empresa farmacéutica obtuvo un 96% de cumplimiento de la norma, luego de evaluarla, el cumplir con el anexo 4 del Informe 37 de BPM, nos demuestra que la compañía se encuentra preparada para una renovación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura por parte del ente regulador ARCSA.

5.2. Recomendaciones

- Implementar Buenas Prácticas de Manufactura en la planta de productos cosméticos.
- Mantener el Sistema de gestión de calidad como se lo ha implementado, así asegurando la calidad de los productos que se fabriquen en la empresa.
- Cumplir con los procedimientos para evitar errores en los procesos.
- La implementación de Normas en el laboratorio con el fin de generar mayor confianza en los resultados, desde el ingreso de la muestra hasta la emisión de resultados.
- Llevar capacitaciones constantes sobre los procesos y su actualización al personal correspondiente.
- La planta farmacéutica debe encontrarse ordenada, con sus materiales en el lugar correspondiente y debidamente rotulados.

CAPITULO 6

6. Referencias

- [1] ESPAE ESPOL, ESTUDIOS INDUSTRIALES ORIENTACION ESTRATÉGICA PARA LA TOMA DE DECISIONES INDUSTRIA FARMACEUTICA, Guayaquil , 2015.
- [2] C. Coello, «Edición Medicina,» 8 Junio 2018. [En línea]. Available: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/ecuador-adopta-oficialmente-el-informe-37-de-bpm-para-medicamentos-92333>. [Último acceso: 2 Junio 2022].
- [3] ARCSA, «NORMATIVA DE BUENAS PRACTICAS PARA,» Guayaquil, 2018.
- [4] C. E. F. R, «BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM),» *Revista Ingeniería Primero*, nº 20, pp. 122-141, 2010.
- [5] A. Cárdenas, «Integración de la gestión de la calidad con las buenas prácticas manufactura en tres empresas farmacéuticas de inyectables en Bogotá,» *Signo /ISSN*, vol. 11, nº 2, pp. 131-153, 2019.
- [6] J. A. Bocanegra, ENCICLOPEDIA DE SALUD Y SEGURIDAD, Madrid: Chan Dufresne, BA, 1990.
- [7] I. Castro, M. Campos y G. Baroni , «ESTRUCTURA DE LOS LABORATORIOS FARMACEUTICOS MULTINACIONALES EN EL URUGUAY,» Montevideo, 2011.
- [8] G. Cevallos y H. Mejía , «El Sector Farmacéutico en Ecuador,» *Perspectiva*, 2020
- [9] Servicio de Acreditación Ecuatoriano, «Acreditación.gob.ec,» 08 Agosto 2018. [En línea]. Available: <https://www.acreditacion.gob.ec/sistema-de-calidad-para-laboratorios-farmaceuticos/#:~:text=Un%20sistema%20de%20calidad%20adecuado,por%20norma%20y%20por%20ley..> [Último acceso: 5 Junio 2022].
- [10] Cámara Argentina de Productores de Farmoquímicos , «GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ELABORADORES, IMPORTADORES EXPORTADORES DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO,» Argentina, 2019.

- [11] Departamento de Inspección y Control de Medicamentos, *Guía de Normas Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario*, España, 2010.
- [12] R. Centeno, «TECNOSOLUCIONES,» 05 Abril 2021. [En línea]. Available at <https://tecnosolucionescr.net/blog/321-porque-se-deben-de-implementar-las-buenas-practicas-de-manufactura-bpm-en-la-industria-alimentaria>. [Último acceso: 09 Junio 2022].
- [13] E. Rivera, «Buenas Practicas de Manufactura,» Perú, 2015.
- [14] Organización Mundial de la Salud, «COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS I ESPECIFICACIONES PARA LAS PREPARACIONES FARMACÉUTICAS INFORME 32,» Ginebra, 1992.
- [15] Organización Mundial de la Salud, «GUIA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA INFORME 37,» Ginebra, 2003.
- [16] ARCSA, «NORMATIVA DE BUENAS PRACTICAS PARA LABORATORIOS FARMACEUTICOS,» Guayaquil, 2018.

CAPÍTULO 7

7. Apéndices y anexos

ANEXO A. Registro Lista Maestra de Documentos

| | | SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD | | | | | | Código: RPO-GC-6102 | | | | | | | |
|-----|-------------|---|-------------------|---------|---------|---------|----------------------------|---------------------|----|------------|------------|---|----------|--|--|
| | | LISTA MAESTRA DE DOCUMENTOS Y REGISTROS | | | | | | Fecha: 02/10/2017 | | Rev: 01 | | Página 1 de 1 | | | |
| No. | Código | Nombre del Documento | Tipo de Documento | Externo | Interno | Sistema | Elaborado por: | Aprobado por: | MC | Revisión | Versiona | Distribución de Copias | Nº Copia | | |
| 32 | POE-GC-31 | NORMAS DE SEGURIDAD DE TECNOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN | POE | | X | | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ JEFE DE SISTEMAS/ JEFE PRODUCCION JEFE DE COMPRAS/ JEFE DE MANTENIMIENTO/ COORDINADOR DE BODEGA DE MATERIA PRIMA Y MATERIAL EMPAQUE/ SUPERVISOR DE BODEGA | 7 | | |
| 33 | POE-GC-32 | RESTAURACION DE COPIAS DE SEGURIDAD DE LOS USUARIOS | POE | | X | | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ JEFE DE SISTEMAS | 2 | | |
| 34 | POE-GC-33 | RESTAURACION DE BASE DE DATOS | POE | | X | | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ JEFE DE SISTEMAS | 2 | | |
| 35 | POE-GC-34 | COPIAS DE SEGURIDAD INFORMACION DE USUARIOS | POE | | X | | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ JEFE DE SISTEMAS | 2 | | |
| 37 | POE-GC-36 | MANEJO DE RIESGOS DE CALIDAD | POE | | X | | INSPECTOR DE DOCUMENTACION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD | 1 | | |
| 38 | POE-GC-37 | MANEJO DE CONTROL DE CAMBIOS | POE | | X | | INSPECTOR DE DOCUMENTACION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ SUPERVISOR DE BODEGA PRODUCTO TERMINADO/ LIDER DE COORDINACION Y NEGOCIOS/ JEFE DE PRODUCCION/ JEFE MANTENIMIENTO/ COORDINADOR DE BODEGA MATERIA PRIMA Y MATERIAL EMPAQUE/ JEFE DE COMPRAS | 7 | | |
| 39 | POE-GC-38 | PROCEDIMIENTO PARA LA DIFUSION DE LA POLITICA DE CALIDAD | POE | | X | | INSPECTOR DE DOCUMENTACION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ COORDINADOR DE BODEGA DE MATERIA PRIMA Y MATERIAL EMPAQUE/ SUPERVISOR DE BODEGA DE PRODUCTO TERMINADO/ JEFE DE PRODUCCION/ JEFE DE MANTENIMIENTO/ JEFE COMPRAS/ LIDER DE COORDINACION Y NEGOCIOS/ ANALISTA DE RRHH | 6 | | |
| 40 | POE-GC-39 | ANALISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRITICOS DE CONTROL (HACCP) | POE | | X | | JEFE DE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ JEFE DE MANTENIMIENTO/ JEFE DE PRODUCCION/ SUPERVISOR DE BODEGA PRODUCTO TERMINADO/ COORDINADOR DE BODEGA DE MATERIA PRIMA Y MATERIAL EMPAQUE | 6 | | |
| 41 | POE-GC-40 | REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO | POE | | X | | INSPECTOR DE DOCUMENTACION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD | 1 | | |
| 42 | POE-GC-41 | USO DE CIFRAS SIGNIFICATIVAS Y REDONDEO | POE | | X | | JEFE DE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ JEFE DE PRODUCCION | 2 | | |
| 43 | POE-GC-42 | PROCEDIMIENTO DE GESTION DE INCIDENTES INFORMATICOS | POE | | X | | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ JEFE DE MANTENIMIENTO/ JEFE DE PRODUCCION/ SUPERVISOR DE BODEGA PRODUCTO TERMINADO/ COORDINADOR DE BODEGA DE MATERIA PRIMA Y MATERIAL EMPAQUE/ JEFE DE COMPRAS/ JEFE DE SISTEMAS | 7 | | |
| 44 | POE-GC-43 | POLITICAS NORMAS DE SEGURIDAD DE TECNOLOGIA DE LA INFORMACION | POE | | X | | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ JEFE DE MANTENIMIENTO/ JEFE DE PRODUCCION/ SUPERVISOR DE BODEGA PRODUCTO TERMINADO/ COORDINADOR DE BODEGA DE MATERIA PRIMA Y MATERIAL EMPAQUE/ JEFE DE COMPRAS/ JEFE DE SISTEMAS | 7 | | |
| 45 | POE-GC-44 | EMISION DE FORMULAS MAESTRAS | POE | | X | | INSPECTOR DE DOCUMENTACION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE AS EQUIPAMIENTO DE CALIDAD/ JEFE DE PRODUCCION | 2 | | |
| 49 | POE-PROC-01 | LIMPIEZA Y MANEJO DEL TANQUE MEZCLADOR JINZONS PRO-MNH-173 DE 3000 LITROS | POE | | X | | JEFE DE PRODUCCION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2020-11-23 | 2025-11-23 | SUPERVISOR DE PRODUCCION | 3 | | |
| 50 | POE-PROC-02 | LIMPIEZA Y MANEJO DEL TANQUE MEZCLADOR JINZONS PRO-MNH-043 DE 3000 LITROS | POE | | X | | JEFE DE PRODUCCION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2020-11-23 | 2025-11-23 | SUPERVISOR DE PRODUCCION | 3 | | |
| 53 | POE-PROC-05 | LIMPIEZA Y MANEJO DEL TANQUE MEZCLADOR PRO-MNH-001 DE 3300 LITROS | POE | | X | | JEFE DE PRODUCCION | DIRECTOR TÉCNICO | 00 | 2020-11-23 | 2025-11-23 | SUPERVISOR DE PRODUCCION | 3 | | |
| 56 | POE-PROC-06 | LIMPIEZA Y MANEJO DE LA MAQUINA MARMITA PRO-MNH-066 DE 300 LITROS | POE | | X | | JEFE DE PRODUCCION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2020-12-26 | 2025-12-26 | SUPERVISOR DE PRODUCCION | 3 | | |
| 57 | POE-PROC-09 | LIMPIEZA Y MANEJO DE LA MAQUINA DE MARMITA PRO-MNH-067 DE 250 LITROS | POE | | X | | JEFE DE PRODUCCION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2020-12-28 | 2025-12-28 | SUPERVISOR DE PRODUCCION | 3 | | |
| 58 | POE-PROC-10 | LIMPIEZA Y MANEJO DE LA MAQUINA SACHETADORA PRO-MNH-099 | POE | | X | | JEFE DE PRODUCCION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2020-11-26 | 2025-11-26 | SUPERVISOR DE PRODUCCION | 3 | | |
| 59 | POE-PROC-11 | LIMPIEZA Y MANEJO DEL TUNNEL DE ENFRIAMIENTO PRO-MNH-176 | POE | | X | | JEFE DE PRODUCCION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2021-01-27 | 2024-01-27 | SUPERVISOR DE PRODUCCION | 2 | | |
| 77 | POE-PRF-01 | LIMPIEZA Y MANEJO DEL TANQUE D MEZCLADOR INCLINABLE MT PRO-MNH-195 DE 3000 LITROS | POE | | X | | JEFE DE PRODUCCION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCION | 2 | | |
| 78 | POE-PRF-02 | LIMPIEZA Y MANEJO DEL TANQUE MEZCLADOR INCLINABLE MT PRO-MNH-196 DE 3000 LITROS | POE | | X | | JEFE DE PRODUCCION | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCION | 2 | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|------------|---|-----|--|---|--|------------------|----|------------|------------|--|----|
| 79 | POE-PRF-03 | LIMPIEZA Y MANEJO DE TANQUE MEZCLADOR HORIZONTAL MT PRO-MNH-197 DE 3000 LITROS | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 82 | POE-PRF-06 | LIMPIEZA Y MANEJO DE EQUIPOS DEL AREA DE ENVASADO LINEA 1 FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 1 |
| 83 | POE-PRF-07 | LIMPIEZA Y MANEJO DE EQUIPOS DEL AREA DE ENVASADO LINEA 2 FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 84 | POE-PRF-08 | LIMPIEZA Y MANEJO DE EQUIPOS DEL AREA DE ENVASADO LINEA 3 FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 85 | POE-PRF-09 | LIMPIEZA Y MANEJO DE EQUIPOS DEL AREA DE ENVASADO LINEA 3 FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 86 | POE-PRF-10 | LIMPIEZA Y MANEJO DE MAQUINA ETIQUETADORA NO LIMITS PACKAGING PRO-MNH-235 | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 87 | POE-PRF-11 | LIMPIEZA Y MANEJO DE MAQUINA ETIQUETADORA NO LIMITS PACKAGING PRO-MNH-236 | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 88 | POE-PRF-12 | LIMPIEZA Y MANEJO DE MAQUINA ETIQUETADORA DELTA PRO-MNH-213 | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 89 | POE-PRF-13 | LIMPIEZA Y MANEJO DE LA MAQUINA ETIQUETADORA WENWENW PRO-MNH-211 | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 91 | POE-PRF-15 | LIMPIEZA Y MANEJO DE LA OMPICADORA INMUE 9232 PRO-MNH-269 | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 94 | POE-PRF-16 | LIMPIEZA Y MANEJO DE LOS EQUIPOS DEL AREA DE ENVASADO LINEA 4 SEMISOLIDOS FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 96 | POE-PRF-20 | LIMPIEZA Y MANEJO DEL TANQUE MEZCLADOR ACERO INOXIDABLE DE 500 LITROS PRO-MNH-130 | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 97 | POE-PRF-21 | LIMPIEZA Y MANEJO DEL HOMOGENIZADOR DE ACERO INOXIDABLE JINZONG HS-7 PRO-MNH-130 | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| 98 | POE-PRF-22 | LIMPIEZA Y MANEJO DEL TUNEL DE CALOR AFM PRO-MNH-13 | POE | | X | JEFE DE PRODUCCIÓN | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE PRODUCCIÓN | 2 |
| | POEPT-05 | MANEJO DE PRODUCTOS EN MAL ESTADO, CADUCADOS O POR CADUCAR | POE | | X | SUPERIOR DE BODEGA DE PRODUCTO TERMINADO | DIRECTOR TÉCNICO | 00 | 2022-06-01 | 2025-06-01 | SUPERIOR DE BODEGA DE PRODUCTO TERMINADO | 1 |
| 133 | POE-MNT-23 | MANEJO Y OPERACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE (UMAS) DE LAS AREAS DE MANUFACTURAS Y LLENADO DE PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 134 | POE-MNT-24 | MANTENIMIENTO SISTEMA DE AGUA POTABLE PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 135 | POE-MNT-25 | MANTENIMIENTO SISTEMA DE AGUA PURIFICADA PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 136 | POE-MNT-26 | RETRO LAVADO DEL FILTRO DE ARENA PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 137 | POE-MNT-27 | RETRO LAVADO DEL FILTRO DE CARBON ACTIVADO PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 138 | POE-MNT-28 | RETRO LAVADO DEL FILTRO CATIONICO PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 139 | POE-MNT-29 | LIMPIEZA DE LA MEMBRANA DE OSMOSIS INVERSA PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 140 | POE-MNT-30 | RETRO LAVADO DEL FILTRO DE RESINA MITA PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 142 | POE-MNT-32 | MANEJO Y OPERACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 143 | POE-MNT-33 | MANTENIMIENTO DE LA UNIDAD DE AIRE COMPRIMIDO PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 145 | POE-MNT-35 | MANTENIMIENTO PREVENTIVO DE LOS EQUIPOS DE LA LINEA DE LIQUIDOS 1 PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 146 | POE-MNT-36 | MANTENIMIENTO PREVENTIVO DE LOS EQUIPOS DE LA LINEA DE LIQUIDOS 2 PLANTA FARMACEUTICA | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 147 | POE-MNT-37 | MANTENIMIENTO PREVENTIVO DE LOS EQUIPOS DE LA LINEA DE LIQUIDOS 3 | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 148 | POE-MNT-38 | MANTENIMIENTO PREVENTIVO DE LOS EQUIPOS DE LA LINEA DE LIQUIDOS 4 | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 149 | POE-MNT-39 | MANTENIMIENTO DEL SISTEMA DE FILTRACION DE AGUA POTABLE Y BEBEDEROS PLANTA WEP | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-17 | 2025-02-17 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 150 | POE-MNT-42 | MANTENIMIENTO DE TRANSFORMADORES Y SISTEMA ELÉCTRICO | POE | | X | JEFE DE MANTENIMIENTO | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-14 | 2025-02-14 | JEFE DE MANTENIMIENTO | 2 |
| 156 | POE-PR-04 | PROCEDIMIENTO DE EVALUACION DE DESEMPEÑO | POE | | X | RECURSOS HUMANOS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | ANALISTA DE RRHH JEFE DE MANTENIMIENTO JEFE DE PRODUCCION JEFE CONTROL DE CALIDAD COORDINADOR DE BODEGA DE MATERIA PRIMA Y MATERIAL EMPAQUE SUPERVISOR DE PRODUCTO TERMINADO JEFE DE SISTEMAS JEFE COMPRAS LIDER DE COORDINACION Y NEGOCIOS CONTADOR JEFE ASESORAMIENTO DE CALIDAD | 11 |
| 172 | POE-SI-16 | PROCEDIMIENTO CONTRA CODIGO DAÑO | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-18 | 2025-02-18 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |
| 173 | POE-SI-17 | GESTION DE USUARIOS | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-18 | 2025-02-18 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |
| 177 | POE-SI-21 | PROCEDIMIENTO DE REEMPLAZO DE BATERIAS DE LOS UPS | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-18 | 2025-02-18 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |
| 178 | POE-SI-22 | ACTUALIZACION DE ISO EN EL SISTEMA INTEGRADO SAP | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |
| 179 | POE-SI-23 | MANTENIMIENTO SAP INSE DE DATOS | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |
| 180 | POE-SI-24 | PROCEDIMIENTO DE ACCESO BASE DE DATOS DE SAP | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-18 | 2025-02-18 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |
| 181 | POE-SI-25 | PROCEDIMIENTO ACTUALIZACION SISTEMA SAP | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-18 | 2025-02-18 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |
| 182 | POE-SI-26 | PROCEDIMIENTO DE GESTION DE CAMBIOS EN SISTEMAS INFORMATICOS | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TÉCNICO | 01 | 2022-02-18 | 2025-02-18 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|--------------|---|-----|--|---|------------------------------|------------------|----|------------|------------|------------------------------|---|
| 163 | POE-SI-27 | PROCEDIMIENTO EVALUACION PERIODICA DEL SISTEMA SVP | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TECNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |
| | POE-SI-28 | ACCESO AL NMS | POE | | X | JEFE DE SISTEMAS | DIRECTOR TECNICO | 01 | 2022-07-22 | 2025-07-22 | JEFE DE SISTEMAS | 1 |
| 193 | POE-CC-12 | EMISION DE SOLICITUD DE ANALISIS | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TECNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 196 | POE-CC-13 | INVESTIGACION Y GESTION DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIONES | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TECNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 197 | POE-CC-14 | PREPARACION DE SOLUCIONES | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TECNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 198 | POE-CC-15 | CALIFICACION DE ANALISTAS | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TECNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-03-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 199 | POE-CC-16 | MUESTRO Y ANALISIS DE AGENTES DE LIMPIEZA | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TECNICO | 01 | 2022-03-16 | 2025-03-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 213 | POE-CC-12-25 | PROCEDIMIENTO DE DETERMINACION DE CLORURO DE BENZAL COMO | POE | | X | COORDINADORA DE VALIDACIONES | DIRECTOR TENDIO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 216 | POE-CC-12-26 | PROCEDIMIENTO PARA EL ANALISIS DE MATERIAL DE EMPAQUE Y ENVASE | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TENDIO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 217 | POE-CC-12-28 | DETERMINACION DE OXOFENADO | POE | | X | ANALISTA DE VALIDACION | DIRECTOR TENDIO | 01 | 2022-03-16 | 2025-03-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 218 | POE-CC-12-29 | DETERMINACION DEL PORC ENTAJE DE ALCOHOL POR HPLC | POE | | X | ANALISTA DE VALIDACION | DIRECTOR TENDIO | 00 | 2022-03-16 | 2025-03-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 219 | POE-CC-12-30 | DETERMINACION DE BOSMA DIBODCA EN PRODUCTO TERMINADO | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TENDIO | 01 | 2022-03-16 | 2025-03-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 220 | POE-CC-12-31 | DETERMINACION DE ACETAMINOFEN EN PRODUCTO TERMINADO | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TENDIO | 01 | 2022-03-16 | 2025-03-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| 221 | POE-CC-12-32 | DETERMINACION DE BROMEXINACLORIDATO | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TENDIO | 01 | 2022-03-16 | 2025-03-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |
| | POE-CC-12-33 | DETERMINACION DE ACETATO DE PLOMO | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TENDIO | 00 | 2022-04-07 | 2025-04-07 | COORDINADORA DE VALIDACIONES | A |
| 236 | POE-CC-14-16 | LIMPIEZA DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA | POE | | X | JEFE CONTROL DE CALIDAD | DIRECTOR TECNICO | 01 | 2022-02-16 | 2025-02-16 | JEFE CONTROL DE CALIDAD | 1 |

Elaborado por: Inspector de Documentación

Aprobado por: Dirección Técnica

ANEXO B. ANEXO 4 GUÍA DE VERIFICACIÓN INF 37 OMS

| ANEXO 4 | |
|---|---|
| CAPITULOS | DEPARTAMENTOS |
| 1.- Garantía de Calidad | Aseguramiento de Calidad |
| 2.- BPM | Produccion |
| 3.- Saneamiento e Higiene | Mantenimiento |
| 4.- Calificación y Validación | Validación |
| 5.- Quejas y Reclamos | Aseguramiento de Calidad |
| 6.- Productos Retirados del Mercado | Aseguramiento de Calidad |
| 7.- Producción por Contrato y Análisis | N/A |
| 8.- Autoinspección y Auditoría de calidad | Aseguramiento de Calidad |
| 9.- Personal | Aseguramiento de Calidad/ RRHH |
| 10.- Capacitación | Aseguramiento de Calidad/ RRHH |
| 11.- Higiene Personal | Aseguramiento de Calidad/ RRHH |
| 12.- Instalaciones | Aseguramiento de Calidad/ Mantenimiento |
| 13.- Equipos | Mantenimiento |
| 14.- Materiales | Aseguramiento de Calidad/ Laboratorios/ Bodega/ Mantenimiento |
| 15.- Documentación | Aseguramiento de Calidad/ Producción |
| 16.- Buenas prácticas de Producción | Producción |
| 17.- Buenas Prácticas de Control de Calidad | Laboratorios |
| 18.- Análisis de Riesgo y Puntos críticos de control | Aseguramiento de Calidad |
| 19.- Productos Farmacéuticos estériles | N/A |
| 20.- Sanitización | Laboratorios |
| 21.- Manufactura de preparaciones estériles | N/A |
| 22.- Productos de esterilización terminal | N/A |
| 23.- Preparaciones asepticas | N/A |
| 24.- Procesamiento | N/A |
| 25.- Esterilización | N/A |
| 26.- Esterilización Térmica | N/A |
| 27.- Esterilización por calor húmedo | N/A |
| 28.- Esterilización por calor seco | N/A |
| 29.- Esterilización por radiación | N/A |
| 30.- Esterilización por gases | N/A |
| 31.- Procesamiento aseptico y esterilización por filtración | N/A |
| 32.- Personal | N/A |
| 33.- Instalaciones para productos estériles | N/A |
| 34.- Equipos | N/A |
| 35.- Acabado de Productos estériles | N/A |
| 36.- Tecnología de aislamiento (separación) | N/A |
| 37.- BPM de agua para uso farmacéutico | Aseguramiento de Calidad/ Validación/ Mantenimiento |
| 38.- Sistema de Purificación de agua | Aseguramiento de Calidad/ Validación/ Mantenimiento |
| 39.- Sistema de Almacenamiento y distribución de agua | Aseguramiento de Calidad/ Validación/ Mantenimiento |
| 40.- Consideraciones Operacionales | Aseguramiento de Calidad/ Validación/ Mantenimiento |
| 41.- Inspecciones de sistemas de agua | Aseguramiento de Calidad/ Validación/ Mantenimiento |
| 42.- BPM para productos farmacéuticos que contienen sustancias peligrosas | N/A |
| 43.- Calefacción, ventilación y sistemas de aire acondicionado para formas farmacéuticas no estériles | Validación/ Mantenimiento |
| 44.- Validación | Validación |
| 45.- Validación de sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado | Validación |
| 46.- Puesta en funcionamiento | Validación |
| 47.- Calefacción | Validación |
| 48.- Validación de sistemas de agua para uso farmacéutico | Validación |
| 49.- Puesta en funcionamiento del sistema de agua | Validación |
| 50.- Calificación | Validación |
| 51.- Validación de limpieza | Validación |
| 52.- Protocolos e informes de validación de limpieza | Validación |
| 53.- Personal | Validación |
| 54.- Equipos | Validación |
| 55.- Detergentes | Validación |
| 56.- Microbiología | Validación |
| 57.- Muestreo | Validación |
| 58.- Metodología analítica | Validación |
| 59.- Determinación de límites de aceptación | Validación |
| 60.- Validación de metodología analítica | Validación/ Laboratorios |
| 61.- Metodologías Farmacopeicas | Validación/ Laboratorios |
| 62.- Metodologías no farmacopeicas | Validación/ Laboratorios |
| 63.- Validación de metodologías | Validación/ Laboratorios |
| 64.- Características de procedimientos característicos | Validación/ Laboratorios |
| 65.- Validación de sistemas computarizados | Sistemas |
| 66.- Especificación del sistema | Sistemas |
| 67.- Especificación del funcionamiento | Sistemas |
| 68.- Seguridad | Sistemas |
| 69.- Back up | Sistemas |
| 70.- Validación | Sistemas |
| 71.- Validación de hardware y software | Sistemas |
| 72.- Calificación de sistemas y equipos | Validación/ Mantenimiento |
| 73.- Calificación de diseño | Validación/ Mantenimiento |
| 74.- IQ Calificación a la instalación | Validación/ Mantenimiento |
| 75.- OQ Calificación Operacional | Validación/ Mantenimiento |
| 76.- Recalificación | Validación/ Mantenimiento |
| 77.- Calificación de sistemas y equipos en uso | Validación/ Mantenimiento |
| 78.- Validación de procesos no estériles | Validación |
| 79.- Validación prospectiva | Validación |
| 80.- Validación concurrente | Validación |
| 81.- Validación retrospectiva | Validación |
| 82.- Revalidación | Validación |
| 83.- Control de Cambios | Aseguramiento de Calidad |
| 84.- BPA | Bodega |
| 85.- Instalaciones y equipamiento | Bodega |
| 86.- Requisitos de almacenamiento | Bodega |
| 87.- Productos devueltos | Bodega |
| 88.- Despacho y Transporte | Bodega |
| 89.- Retiro de Producto | Aseguramiento de Calidad |

ANEXO C. ACTA REUNION 01-2022 SEGUIMIENTO BPM

INFORME: ACTA REUNION 01-2022
FECHA: 2022-01-11
TEMA: BPM

ANTECEDENTES: Revisión de la normativa nuevamente- Anexo 4 Informe 37.

| PLAN DE ACCIÓN | | | | |
|------------------|---|-------------------------|------------|-----------|
| N-º | ACTIVIDADES | RESPONSABLE | Fecha máx. | Estado |
| GENERALES | | | | |
| 1 | En cuanto a las Formulas Maestras, revisión de las presentaciones del Producto Alcohol Antiseptico | Supervisor de bodega PT | 2022-01-24 | Pendiente |
| 2 | En el area de Produccion, actualizacion de los protocolos de produccion del Alcohol (2 bulks) y la actualización del POE-PR-04 Habilitacion y control en Lineas de Produccion | Jefe de Producción | 2022-01-24 | Pendiente |
| 3 | Elaboracion del IQ-OQ según corresponda, de acuerdo a la prioridad de los equipos de produccion y luego los de control de calidad | Ingenieria | 2022-01-18 | Pendiente |
| 4 | Calificacion de desempeño del Humidificador | Elicrom | 2022-01-18 | Pendiente |
| 5 | Correccion del PQ de Sistema SAP y creacion de los POES según corresponda | Jefe de Sistemas | 2022-01-24 | Pendiente |
| 6 | Actualización de 2 Procedimientos: POE-SSO-05 Manejo de productos quimicos y POE-SSO-06 Caminatas y superficies de trabajo | Analista de Operaciones | 2022-01-24 | Pendiente |