

REGLAMENTO DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE GASES MEDICINALES

Acuerdo Ministerial 763
Registro Oficial 296 de 19-mar.-2004
Estado: Vigente

NOTA GENERAL:

El Código de la Salud, dictado por Decreto Supremo No. 188, publicado en Registro Oficial 158 de 8 de Febrero de 1971 y sus reformas, fueron derogados por la Ley Orgánica de Salud, dictada por Ley No. 67, publicada en Registro Oficial Suplemento 423 de 22 de Diciembre del 2006 .

EL MINISTRO DE SALUD PUBLICA

Considerando:

Que la Ley para la Promoción de la Inversión y la Participación Ciudadana, expedida mediante Decreto Legislativo 2000-1, publicado en Registro Oficial Suplemento 144 de 18 de Agosto del 2000 , en el Título XI de las reformas al Código de la Salud, Art. 99 sustituye el Título IV del Libro II del Código de la Salud "Del Registro Sanitario";

Que el Art. 99 sustitutivo del Título IV del Libro II del Código de la Salud, Art. 100 dispone: "Los ... medicamentos en general deberán contar con Registro Sanitario para su producción, almacenamiento, transportación, comercialización y consumo";

Que el Art. 102 de la mencionada ley en el segundo inciso permite: que "el Registro Sanitario podrá ser conferido a la empresa fabricante, sobre la base de la elaboración de Buenas Prácticas de Manufactura";

Que los gases medicinales, que actúan principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, presentan propiedades de: prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias y que son utilizados en la terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico "in vivo" o para conservar o transportar órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica;

Que los gases medicinales son considerados medicamentos gaseosos que entran en contacto directo con el organismo humano y como tales son productos que deben cumplir con condiciones específicas para su elaboración y con los requerimientos de buenas prácticas de fabricación establecidos en un reglamento;

Que mediante Acuerdo Ministerial No. 4640, publicado en el Registro Oficial No. 486 de 19 de julio de 1994 , se establecieron las normas de buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica;

Que el acuerdo mencionado no contempla normas para la regulación y control de la fabricación de gases medicinales, razón por la cual no se han establecido instructivos oficiales que le permitan ejercer sus funciones de control en este tipo de industrias; y,

En uso de las atribuciones que le confieren los artículos 176 y 179 de la Constitución Política de la República, en concordancia con el artículo 17 del Estatuto del Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva.

Acuerda:

EXPEDIR EL REGLAMENTO QUE ESTABLECE LAS NORMAS DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION, LLENADO, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE GASES MEDICINALES.

CAPITULO I AMBITO DE APLICACION

Art. 1.- Este reglamento establece los lineamientos generales para regular y estandarizar la producción, llenado, almacenamiento y distribución de los gases medicinales que se fabrican y/o comercializan en el país.

Servirá de instrumento técnico legal obligatorio para las industrias que producen y comercializan gases medicinales; de tal forma que garanticen que su producción se realice con un adecuado control y aseguramiento de calidad que brinde seguridad y confiabilidad para su uso.

Para la aplicación de este reglamento se establece como prioridad, al oxígeno medicinal por ser el gas medicinal de mayor consumo en el país, a éste le seguirá el óxido nitroso y posteriormente los otros gases de uso medicinal.

CAPITULO II DE LA ORGANIZACION

Art. 2.- Toda empresa que fabrique y/o comercialice gases medicinales debe disponer de una organización, mediante la cual a partir de un trabajo coordinado se asigna y determina al personal obligaciones con el fin de obtener el rendimiento programado en términos de calidad, seguridad y cantidad.

Los elementos básicos de la organización son:

- a) Personería jurídica;
- b) Representante legal;
- c) Dirección Técnica;
- d) Funciones y responsabilidades;
- e) Establecimiento de la interrelación entre las varias funciones incorporadas; y,
- f) Coordinación de los elementos y estamentos de la organización.

Art. 3.- En el plano industrial técnico deben organizarse las empresas de gases medicinales básicamente con las siguientes áreas:

- a) Dirección Técnica;
- b) Producción;
- c) Control y Garantía de la Calidad;
- d) Almacenamiento;
- e) Compras; y,
- f) Mantenimiento.

De acuerdo con la capacidad física instalada de las empresas de gases medicinales, las áreas mencionadas anteriormente podrán agruparse o incluirse otras.

Art. 4.- La Dirección Técnica tendrá a su cargo la coordinación de todas las actividades inherentes al aseguramiento de la calidad del producto y al seguimiento de las buenas prácticas de fabricación. Estará a cargo de un profesional químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico.

Art. 5.- El Area de Producción, es la encargada de la ejecución de todas las órdenes de procesamiento en las diferentes secciones de producción. Estará a cargo de un profesional calificado.

Art. 6.- El Area de Control y Garantía de la Calidad, es la que tiene a su cargo el control de calidad de la materia prima, de los productos en proceso, material de envase y empaque, para garantizar la identidad, pureza, eficacia e inocuidad de los productos elaborados. Estará a cargo de un profesional químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico.

Art. 7.- El Area de Almacenamiento es la encargada del manejo de las existencias de materias primas e insumos, producto terminado y dispositivos médicos.

Art. 8.- El Area de Compras es la encargada de las operaciones de adquisiciones.

Art. 9.- El Area de Mantenimiento, se encarga del mantenimiento, calibración de equipos y áreas de la planta industrial.

CAPITULO III DEL PERSONAL

Art. 10.- En cualquier operación de fabricación de gases medicinales es necesario implementar programas de auditoría a intervalos frecuentes y necesarios por parte de personal calificado.

Art. 11.- Se deben establecer procedimientos escritos detallados que definan todas las operaciones realizadas por el personal que afecten a la calidad del producto. Estos procedimientos tendrán relación con el nivel de competencia, experiencia y entrenamiento del personal involucrado, deberá existir:

- a) Personal en número suficiente, calificado y entrenado de acuerdo al organigrama establecido; y,
- b) La descripción de los cargos del personal de la empresa donde se indique las atribuciones y responsabilidades de cada uno, de acuerdo al cargo que desempeñe.

Art. 12.- Toda empresa que produce, envasa, almacena y/o distribuye gases medicinales debe implementar un programa anual de capacitación de su personal, en temas específicos relacionados con sus labores y con el sistema de calidad. El entrenamiento debe incluir también al personal de distribución, entrega y/o manejo de camiones, quienes reparten gases medicinales.

Art. 13.- El adiestramiento del personal nuevo que ingrese a la planta, corresponderá a los responsables de cada área y deberá ser específico de acuerdo al área de trabajo donde vayan a laborar. Se realizará mediante programas escritos y aprobados por los responsables de cada área, revisando periódicamente la efectividad del mismo y verificando su cumplimiento.

Deberán existir programas de evaluación del desempeño para todos los niveles de la empresa.

Art. 14.- El personal obrero contratado como requisito mínimo deberá tener por lo menos un grado de instrucción mínima.

Art. 15.- El responsable de control y garantía de calidad, será independiente en su esfera de competencia técnica y, sus funciones entre otras, son las siguientes:

- a) Aceptar o rechazar las materias primas e insumos;
- b) Aceptar o rechazar los lotes de productos terminados;
- c) Analizar y determinar los criterios de aceptación o rechazo para los productos devueltos;
- d) Asegurar la aplicación de un procedimiento para el retiro del producto del mercado;
- e) Asegurar la realización de validaciones para los procedimientos analíticos y control de equipos; y,
- f) Asegurar que los procesos que lo requieran sean validados y que se realice la calibración de los equipos de control, datos que deben ser registrados y disponibles.

Art. 16.- El responsable de producción tendrá entre otras las siguientes funciones:

- a) Organizar y supervisar el buen funcionamiento de las áreas de fabricación;
- b) Asegurar la elaboración de los productos bajo normas de buenas prácticas de fabricación; y,
- c) Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por las personas responsables, antes de su envío al Departamento de Control y Garantía de la Calidad.

Art. 17.- Todo el personal de la empresa, debe tener vigente el certificado de salud, expedido por la autoridad competente. Este certificado deberá renovarse cada año.

Art. 18.- El personal que trabaja en áreas de producción, deberá someterse a controles médicos específicos, dependiendo de la actividad que realice. La frecuencia de dichos controles, será establecida por escrito y su ejecución estará a cargo de la empresa.

Art. 19.- Al personal de planta deberá proveérsele de uniformes y equipos de protección personal de acuerdo con la actividad que realice.

Art. 20.- El acceso a áreas de producción debe estar restringido solo a personal autorizado, con la debida protección.

Art. 21.- En este reglamento no se han contemplado todos los aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación y manejo de los gases medicinales. Por lo tanto el fabricante o productor de estos medicamentos, tanto en sus formas farmacéuticas líquidas como gaseosas, deberá velar en todo momento por el cumplimiento e implementación de las buenas prácticas de fabricación, de las normativas internas de la empresa, así como de aquellas normas nacionales e internacionales existentes en esta materia NTE INEN 2 266, NTE INEN 439.

CAPITULO IV DE LOS LOCALES

Art. 22.- Las áreas usadas en la manufactura, llenado, control, almacenaje y distribución de gases medicinales, deben tener un adecuado diseño de tal forma que se garantice una ubicación ordenada de equipos y materiales, para prevenir mezclas entre ellos.

Art. 23.- Las áreas de llenado deben permitir una identificación clara y separación de cilindros y termos en sus diferentes estados de procesamiento: vacíos en espera de llenado, llenos en cuarentena, aprobados y rechazados.

Art. 24.- Los locales deben estar limpios, luminados, ventilados y ordenados para permitir un flujo de trabajo y almacenamiento adecuado.

CAPITULO V DE LOS EQUIPOS

Art. 25.- Todos los equipos para su producción y análisis deben ser calificados como aptos para su uso.

Art. 26.- Los equipos de medición y análisis críticos, deben tener un programa de mantenimiento y calibración o ajuste definido en intervalos apropiados para prevenir una posible contaminación que pueda alterar la seguridad, identidad, concentración, calidad y pureza de los gases medicinales.

Art. 27.- Es necesario garantizar que se introduzca el gas correcto, en el envase adecuado para lo cual no debe haber conexiones entre los conductos por los que circulan diferentes gases.

Art. 28.- Los manifolds o rampas de llenado, termos, semitrailers y cilindros estarán provistos de conexiones de llenado que correspondan a los establecidos para los diferentes gases medicinales, de tal forma que no puedan conectarse envases equivocados.

Art. 29.- Las conexiones de las válvulas en las rampas de llenado estarán de acuerdo con lo indicado en la norma nacional vigente NTE INEN 2049.

Art. 30.- Las válvulas de conexión previstas para los diferentes gases medicinales, constarán en una especificación técnica en cada planta de fabricación, estando a disposición del personal que trabaje en esas áreas.

Art. 31.- Las válvulas antiretorno o check que se usen para prevenir el retorno de material extraño o contaminación dentro de los sistemas de producción y distribución, deben ser instaladas de tal forma que un adecuado cierre evite que esto ocurra. Antes de usar una válvula check, ésta debe ser validada.

Art. 32.- Antes de la instalación de las líneas de abastecimiento, se debe realizar pruebas hidrostáticas de tal forma que se asegure que las tuberías y conexiones soportarán la presión para la que fueron diseñadas.

Art. 33.- Para garantizar la estanqueidad de las tuberías se realizarán pruebas periódicas de hermeticidad en las líneas de abastecimiento.

Art. 34.- Los equipos defectuosos deben ser claramente etiquetados como defectuosos y, si es posible, deben ser retirados del área de fabricación y llenado o áreas del laboratorio para evitar su uso imprevisto.

CAPITULO VI

DE LAS MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE

Art. 35.- Los envases, materias primas y material de empaque juegan un papel crítico en asegurar que los gases medicinales provistos al paciente, tenga la apropiada e igual identidad, concentración, calidad y pureza. Este riesgo se presenta al considerar que los envases y empaques no son usados una sola vez. Por lo tanto, todo envase usado para gases medicinales y sus válvulas asociadas requieren cumplir inspecciones antes de ser llenados.

Art. 36.- Adecuados procedimientos de limpieza deben ser establecidos y seguidos para prevenir que alguna contaminación o impureza ingrese al envase.

Art. 37.- Los envases para gases medicinales deben tener apropiadas características técnicas que se indiquen en normas reconocidas. En cilindros para gases de alta presión regirá la Norma NTE INEN 2 049.

Art. 38.- El código de colores establecido para los envases de gases medicinales está regido por lo contemplado en la Norma NTE INEN 811.

Art. 39.- Se debe realizar una inspección externa de cada cilindro, observando abolladuras, quemaduras de arco, golpes, aceite, grasa, y otros signos de daño externo, incluido fuego o daño térmico que puedan causar que un cilindro no esté aceptable o sea inseguro para su uso. Esta inspección debe hacerse en la etapa de clasificación de cilindros vacíos y quedará registrada como señal de aprobación o rechazo de los cilindros inspeccionados.

Art. 40.- Los cilindros o envases que no cumplan con alguno de los requisitos establecidos para su llenado deberán enviarse a mantenimiento. Una vez que han sido acondicionados, podrán ser incorporados nuevamente al proceso.

Art. 41.- El gas residual contenido en los cilindros que retornan previo al llenado, será eliminado por los métodos de purga y venteo o vacío.

Art. 42.- Para oxígeno y aire medicinal, se debe realizar una prueba de olor para detectar la

presencia de algún olor extraño. En caso de detectarse un olor no característico, se deberá enviar el cilindro a mantenimiento.

Art. 43.- Una prueba de sonido es un indicador valioso de la corrosión interna. Este procedimiento debe ser desarrollado en cilindros vacíos no presurizados. En el caso de que la prueba de sonido falla, éstos deben ir a mantenimiento. Este procedimiento no debe ser realizado sobre cilindros de aluminio u otros cilindros en los que sus materiales de construcción no lo permitan.

Art. 44.- En todos los cilindros de gases medicinales, se debe realizar una inspección para determinar que la prueba de presión hidrostática esté vigente. De requerir realizar dicha prueba se seguirá lo establecido en la Norma Nacional NTE INEN 2 049.

Art. 45.- La válvula colocada en los envases debe ser examinada para garantizar la ausencia de partículas, aceite o grasa, se debe observar que el cilindro posea la correcta válvula de acuerdo con la Norma NTE INEN 2 049.

Las inspecciones mínimas que deben realizarse en las válvulas son:

- a) Verificación de hilos de rosca dañados en la válvula o en la parte superior del vástago;
- b) Verificar que la manija (galleta) y el vástago de la válvula no estén doblados o presenten otros signos de daño;
- c) Observar signos visibles de desgaste y corrosión en la válvula y daños visibles producidos por excesivo calor o daño producido por fuego; y,
- d) Verificar que la válvula sea la correcta según el gas medicinal a ser llenado.

Art. 46.- Antes de ser llenados los termos usados para gases medicinales, se realizarán las pruebas e inspecciones. Cumplirán con las inspecciones y especificaciones siguientes:

- a) Inspección externa del recipiente para detectar daños externos;
- b) Inspección de todas las conexiones de entrada y salida;
- c) Las conexiones correctas para cada tipo de gas, deben estar soldadas de forma permanente de tal modo que se eviten cambios no autorizados de los conectores;
- d) El uso de acoples de adaptación en las conexiones, no es permitido;
- e) Inspección básica al sistema de medición de referencia del contenido;
- f) Inspección del rotulado de los envases: etiquetas de identificación del gas, marcas permanentes con el nombre del gas contenido. Todos los envases deben tener el nombre del gas cerca de las conexiones de ingreso y salida;
- g) Las etiquetas deben ser de material lavable, seguro y fácilmente legible;
- h) Todas las etiquetas dañadas deben ser removidas; e,
- i) Los envases criogénicos para gases medicinales deben tener instaladas válvulas o dispositivos de no retorno, en la línea de salida del gas antes de la conexión exterior, para de esta forma asegurar que el gas no es contaminado por los procesos del cliente.

CAPITULO VII DEL PROCESO DE FABRICACION

Art. 47.- La producción de gases medicinales se realizará tomando en cuenta las normas, especificaciones y requisitos establecidos en el presente reglamento y las descritas en las farmacopeas reconocidas en el país; éstas deberán aplicarse correctamente para evitar toda omisión, error, o confusión en el transcurso de las diversas operaciones.

Art. 48.- La producción de gases medicinales contempla el llenado de cilindros medicinales y/o la producción de los gases al granel, suministrados al cliente como un producto final o como una materia prima para el llenado de cilindros.

Art. 49.- El proceso de fabricación debe contemplar lo siguiente:

- a) No pueden fabricarse simultáneamente gases diferentes en un mismo ambiente;
- b) Todo proceso deberá estar identificado, indicando etapa, nombre de gas y el número de lote;
- c) Las áreas de circulación deben ser suficientemente amplias, bien delimitadas y mantenerse descongestionadas;
- d) Las tuberías que conduzcan los diferentes tipos de fluidos deben estar instaladas e identificadas de acuerdo con un diseño específico para el tipo de producción y cumplir con Normas INEN o normas internacionales para el manejo de gases y deben ser de fácil acceso para su limpieza; y,
- e) Los cables de electricidad y las mangueras que forman parte de los equipos en general, deberán ubicarse de manera tal que no dificulten la libre circulación.

Art. 50.- Deberán existir las siguientes condiciones ambientales:

- a) La limpieza y el orden serán factores prioritarios en estas áreas;
- b) La ventilación de los locales de producción debe ser suficiente;
- c) Las lámparas deberán estar protegidas; y,
- d) Los niveles de ruido no deben causar efectos nocivos sobre los operarios.

Art. 51.- Deberán existir procedimientos escritos para:

1. Que el proceso de fabricación esté claramente documentado, donde se indiquen los pasos a seguir de manera secuencial, así como los controles a efectuarse durante las operaciones y los límites establecidos en cada caso.
2. Que en cada lote de fabricación se verifique lo siguiente:

- a) Disponibilidad de los documentos de fabricación;
- b) Que no exista en el área de producción, producto final o documentos provenientes de lotes anteriores;
- c) Condiciones ambientales tales como ventilación e iluminación; y,
- d) Disponibilidad de materias primas.

Art. 52.- En la producción de gases medicinales, las materias primas se refieren al producto al granel usado en la fabricación del producto final. Para el llenado de cilindros medicinales, la materia prima se refiere al gas al granel almacenado en el tanque de almacenamiento destinado para el llenado de cilindros.

Art. 53.- Cada operación será firmada por la persona que la realizó y avalada por el responsable del área, el documento indicará cada paso del proceso de fabricación.

Art. 54.- Cualquier anomalía detectada durante la fabricación debe ser comunicada al responsable del área, para tomar las medidas correctivas en cada caso.

Art. 55.- En todo lote fabricado, el nombre del producto, el volumen o peso, número de lote (donde aplique), y la fecha de elaboración deben estar identificadas por medio de etiquetas u otros mecanismos.

CAPITULO VIII

UNIDADES DE SEPARACION DE GASES DEL AIRE

Art. 56.- Las unidades de Separación de Gases del Aire (Air Separation Unit "ASU") son plantas que toman aire atmosférico y a través de un proceso de purificación, compresión y expansión se obtiene aire líquido, que posteriormente por destilación y recirculación, éste se separa en sus tres principales componentes: oxígeno, nitrógeno y argón.

Art. 57.- La separación de estos tres componentes mayoritarios del aire, está basada en los puntos de

ebullición de los mismos, así tenemos que se separa en primera instancia el nitrógeno cuyo punto de ebullición es de -196 grados C, éste es adicionalmente el gas de reflujo y se utiliza para enfriar el sistema, luego se inicia la separación del oxígeno como segundo gas y cuyo punto de ebullición es de -183 grados C y por último obtenemos la separación del tercer gas que es el argón cuyo punto de ebullición es de -186 grados C.

Art. 58.- La validación del proceso de control (computarizado o no) mediante monitoreo permanente de las variables de presión, temperatura y pureza es esencial para asegurar el correcto funcionamiento del sistema de fabricación, garantizando de esta manera el incumplimiento de los estándares establecidos para el producto líquido obtenido.

Art. 59.- Toda unidad ASU debe garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) escritas en este documento. Estos requerimientos incluirán al menos los siguientes aspectos:

- a. Contar con una Unidad de Control de Calidad y procedimientos analíticos escritos;
- b. Programa Anual de Entrenamiento;
- c. Control de procesos;
- d. Procesos de validación;
- e. Numeración de lotes (en donde aplique);
- f. Procedimientos operacionales escritos;
- g. Calibración de equipos que lo requieran;
- h. Análisis del producto final acorde al estándar descrito en las farmacopeas aceptadas en el país;
- i. Análisis del producto residual antes del llenado de los semitrailers, acorde al estándar descrito en las farmacopeas aceptadas en el país;
- j. Análisis y liberación del producto final contenido en el semitrailer, basado en el estándar seleccionado;
- k. Validación de los métodos de análisis utilizados, que no hayan sido tomados de textos de referencia, oficialmente reconocidos;
- l. Registros de lotes de producción (Historia de lote);
- m. Sistema de Documentación;
- n. Certificado de análisis para cada entrega de producto medicinal distribuido en semitrailer; y,
- o. Cada lote de producto líquido deberá ser liberado por una persona calificada, responsable por la Unidad de Control de Calidad y no se podrá delegar esta actividad a terceros.

CAPITULO IX DE LAS INSTALACIONES DE TANQUES CRIOGENICOS DE ALMACENAMIENTO Y MANIFOLD EN CLIENTES

Art. 60.- El sistema de instalación criogénica en clientes consta al menos de lo siguiente:

- a. Un tanque para el almacenamiento del gas medicinal en forma líquida;
- b. Un gasificador para convertir el producto líquido en gaseoso;
- c. Accesorios tales como válvulas, reguladores de presión, economizadores entre otros;
- d. Toma eléctrica; y,
- e. Nota: Literal omitido en la secuencia del texto.
- f. Toma de agua.

Este sistema debe mantenerse en un área con acceso restringido y debidamente identificado.

Art. 61.- En este caso, las buenas prácticas de fabricación se aplican desde el montaje del tanque de almacenamiento hasta el punto donde se conecta al sistema centralizado, debiendo controlarse al menos lo siguiente:

- a. Programa Anual de Entrenamiento al personal de servicio técnico;
- b. Validación de los equipos e instalación realizada;
- c. Que la instalación cumpla con lo establecido en las normas internacionales versiones 99 y 50 de la

NFPA (National Fire Protection Association);

d. Realizar y registrar una auditoría de verificación para garantizar que la instalación fue realizada conforme a lo establecido en las normativas vigentes;

e. Procedimientos operacionales escritos;

f. Calibración de equipos y analizadores de prueba en donde aplique;

g. Análisis del producto final con la respectiva emisión por parte del productor del certificado correspondiente, el cual deberá garantizar el cumplimiento de las especificaciones establecidas para uso medicinal. Este certificado deberá contar con la revisión y aprobación de la persona autorizada por parte del cliente, antes de su introducción al sistema centralizado de gases. Cada entrega líquida, deberá estar acompañada del certificado anteriormente mencionado;

h. Número de lote; e,

i. Sistemas de monitoreo que garanticen la disponibilidad permanente del producto.

Art. 62.- Si el proveedor contrata a un tercero para la instalación de un tanque criogénico de almacenamiento de un gas medicinal en un cliente, se considerará responsabilidad del proveedor, verificar si el sistema ha sido instalado de acuerdo con las buenas practicas de fabricación vigentes y normas internacionales de la NFPA aplicadas a esta actividad. Esta verificación deberá realizarse antes de introducir el gas medicinal al sistema centralizado de gases.

CAPITULO X

PRODUCCION EN SITIO DE OXIGENO POR

PROCESO DE TAMIZ MOLECULAR

Art. 63.- El propósito de este capítulo es establecer el desempeño y requerimientos de seguridad para concentradores de oxígeno conectados a sistemas de gas medicinal. El requerimiento básico del concentrador de oxígeno es proveer de una fuente segura y confiable de aire enriquecido con oxígeno, con una suficiente concentración de oxígeno para cumplir con requerimientos médicos.

Art. 64.- El sistema de suministro de oxígeno en sitio debe tener características especiales en cuanto a seguridad y reservas, debido a que el soporte de vida depende de un sistema a prueba de fallas.

Art. 65.- El oxígeno producido en sitio es un medicamento de forma farmacéutica gaseosa, por lo tanto sus sistemas de producción, incluyendo los sistemas de reserva necesarios, deben cumplir los requerimientos de buenas prácticas de fabricación mínimos para la operación, estándares de calidad, disponibilidad, pureza y control de impurezas, descritos en este reglamento y en la Norma ISO 10083.

Art. 66.- El sistema concentrador de oxígeno produce aire enriquecido con oxígeno, desde el aire ambiente a través de compresores para aire y tamices moleculares, estos sistemas son conocidos como Pressure Swing Adsorber (sistemas PSA).

Art. 67.- El sistema concentrador de oxígeno deberá cumplir con los lineamientos de buenas prácticas de fabricación establecidos en el presente reglamento y con los requerimientos de instalación descritos en la Norma ISO 10083.

Art. 68.- La seguridad en el suministro de los sistemas concentradores de oxígeno está dada por la instalación de un sistema PSA que comprende un sistema primario, un secundario y un suministro de reserva y debe ser diseñado para una operación automática.

Art. 69.- Cada sistema primario y secundario debe contener como mínimo:

a. Un compresor;

b. Un dispositivo de tamiz molecular;

c. Un analizador de oxígeno; y,

d. Todos los dispositivos de seguridad indicados en la Norma ISO 10083.

Art. 70.- Los componentes de los sistemas concentradores de oxígeno, incluyendo cualquier componente conectado a un dispositivo de tamiz molecular que está en contacto con aire enriquecido con oxígeno, deben ser compatibles con oxígeno 99% V/V bajo todas las condiciones de operaciones y deben estar libres de aceite, grasa y partículas sólidas.

Art. 71.- Cada compresor debe tener una conexión que le permita suministrar a otro dispositivo de tamiz molecular en el evento de una falla de su propio tamiz molecular.

Art. 72.- Posterior al dispositivo de tamiz molecular debe instalarse un filtro tipo coalescente de 0.3 micrones de 99% de eficiencia para asegurar que el producto gaseoso cumple con los requerimientos de partículas establecidos en este capítulo.

Art. 73.- El suministro de reserva debe tener una capacidad nominal igual o mayor a la capacidad nominal del sistema concentrador de oxígeno y debe ser capaz de suministrar la capacidad nominal por un mínimo de 24 horas.

Art. 74.- En caso de que falle el sistema de suministro primario y secundario del concentrador de oxígeno, debe entrar en operación el sistema de suministro de reserva automáticamente. Este sistema debe estar compuesto por recipientes de presión, como cilindros, termos o tanque criogénico.

Art. 75.- Debe instalarse una válvula anti - retorno en la línea de suministro del sistema concentrador de oxígeno. El suministro de reserva debe descargar gas a la red de distribución, luego de esta válvula anti - retorno.

Art. 76.- El sistema concentrador de oxígeno debe tener un sistema doble de regulación de presión, que provea una presión estable y nominal de 50 psig al hospital y con válvulas de alivio de presión diseñadas para abrirse a 75 psig, conforme a la Norma NFPA99.

Art. 77.- El sistema de control y monitoreo debe incluir un analizador de oxígeno para monitorear y registrar en forma continua la concentración del producto gaseoso. Este dispositivo debe incluir compensación por temperatura y por variaciones de presión barométrica para asegurar una precisión de $\pm 1\%$ del valor medido en todas las condiciones de operación.

Art. 78.- Se deberá contar con un sistema de análisis para el monitoreo y control de las impurezas establecidas para este tipo de producción en el presente reglamento.

Art. 79.- El sistema de control y monitoreo debe efectuar cambio automático como se anota a continuación:

- a. De suministro primario a secundario en el evento de falla (por presión o concentración) del suministro primario; y,
- b. De suministro secundario a suministro de reserva en el evento de falla (por presión o concentración) del suministro secundario.

Art. 80.- Por seguridad, debe haber un segundo analizador de oxígeno independiente para monitorear y registrar continuamente la concentración final del producto gaseoso, éste debe tener las mismas características del primero.

Art. 81.- Si el analizador de oxígeno independiente, detecta que el aire enriquecido con oxígeno proveniente del concentrador de oxígeno tiene una pureza inferior a la establecida en el presente reglamento, cortará automáticamente su suministro, permitiendo que sea el sistema de reserva el que abastezca de producto al hospital.

Art. 82.- El sistema de control deberá monitorear la concentración del oxígeno en el llenado del sistema de reserva y debe aislarlo automáticamente si la concentración de este sistema está por

fuera de los límites especificados en este reglamento.

Art. 83.- Se deben suministrar alarmas visuales y sonoras de operación y de emergencia para indicar:

- a. Un cambio del suministro primario al secundario;
- b. Sistema de reserva en operación;
- c. Sistema secundario de reserva en operación;
- d. Fallas en los equipos de monitoreo y control incluidos en el sistema;
- e. Una presión en el sistema de reserva por debajo del 50% de su valor normal;
- f. Una disminución de la concentración de oxígeno por debajo de sus especificaciones;
- g. Una baja presión del sistema de distribución de oxígeno (45 psig) en la red de distribución.

Art. 84.- Si el sistema concentrador de oxígeno tiene un equipo para el llenado del sistema de reserva, éste deberá cumplir con las normas nacionales e internacionales vigentes en esta materia NTE INEN 2049, Norma ISO 10083, así como con los requerimientos especificados en este reglamento para el llenado y empaque de gas medicinal.

Art. 85.- Se deben proveer medios para detener el llenado del suministro de reserva, cuando se alcance la presión de llenado especificada.

Art. 86.- El sistema de llenado del sistema de reserva debe tener una válvula de alivio de sobre presión.

Art. 87.- El manifold de alta presión deberá ser diseñado para resistir 1.5 veces la presión máxima de suministro y debe estar equipado con una válvula de alivio, ajustada para operar al 130% de la presión máxima de trabajo, y con una capacidad equivalente a la descarga de la totalidad de la salida del compresor o compresores del sistema concentrador de oxígeno.

Art. 88.- No deben llenarse cilindros o envases de presión de oxígeno 99% con un sistema concentrador de oxígeno.

Art. 89.- El fabricante debe proveer la siguiente información:

- a. La capacidad nominal de la planta expresada en litros por minuto, corregida a condiciones estándares (0 grados C, 101.3 kPa);
- b. Instrucciones para instalación, uso y mantenimiento; y,
- c. El rango de presión, temperatura y humedad del aire de entrada, y las condiciones de temperatura ambiente para la cual la planta está diseñada.

Art. 90.- El fabricante debe proveer certificación de que el sistema concentrador de oxígeno ha operado por un período continuo de 72 horas, con chequeos efectuados sobre el sistema completo.

Art. 91.- El gas producido en el sistema concentrador de oxígeno debe cumplir con las siguientes especificaciones:

- a. Concentración de oxígeno: 93% V/V a 96% V/V, siendo el balance predominantemente argón y/o nitrógeno;
- b. Máxima concentración de monóxido de carbono: 5 mg/kg;
- c. Máxima concentración de dióxido de carbono: 300 mg/kg;
- d. Máxima contaminación de partículas: 0.5 ug/m³;
- e. Máxima contaminación por hidrocarburos 0.5 mg/m³; y,
- f. Máximo punto de rocío: -40 grados C a presión atmosférica estándar.

CAPITULO XI DEL LLENADO Y EMPAQUE

Art. 92.- Se deben establecer procedimientos y controles apropiados para asegurar que los envases han sido llenados correctamente en cantidad y calidad.

Art. 93.- Todas las operaciones de transferencia de gases medicinales desde un almacenamiento primario inicial deben estar de acuerdo con procedimientos escritos, diseñados para evitar cualquier contaminación. Mangueras de acoplamiento y conectores deben ser los adecuados y específicos de acuerdo con la norma nacional vigente NTE INEN 2 049.

Art. 94.- Es aceptable llenar oxígeno industrial y oxígeno medicinal al mismo tiempo desde la misma línea de llenado, en sistemas identificados, cumpliendo las siguientes condiciones:

- a) Materia prima, que cumpla las especificaciones de calidad establecidas para uso medicinal;
- b) Utilizar cilindros aptos para uso medicinal, de acuerdo con los requisitos especificados en el capítulo VI de este reglamento;
- c) Debe existir una válvula antiretorno en la línea de suministro de la zona de llenado de oxígeno industrial.

Art. 95.- Los cilindros de oxígeno medicinal deberán llenarse de acuerdo a un procedimiento escrito, en el que se incluyan las siguientes operaciones:

- a) Evacuación del gas remanente contenido en el cilindro por medio de una bomba de succión, capaz de llegar a un nivel de 25 pulgadas de mercurio al nivel del mar (150 milibares de presión absoluta) o por procedimiento de purga y venteo, antes de proceder al llenado del cilindro;
- b) Verificar el calor de compresión en cada cilindro durante el llenado;
- c) Prueba de fugas en cilindros; y,
- d) Es necesario comprobar la presión final de llenado y llevar un registro de este proceso.

Art. 96.- Los datos incluidos en los registros de llenado deben asegurar que cada producto pueda ser trazado hacia aspectos significantes de las operaciones de llenado. Los siguientes datos deben ser anotados:

- a) Nombre comercial;
- b) La fecha y la hora de las operaciones de llenado;
- c) Una referencia de la estación de llenado usada;
- d) Una referencia de los equipos usados;
- e) Nombre del gas;
- f) Desarrollo de las operaciones de prellenado;
- g) El número de serie de los cilindros que van a ser llenados y la cantidad de cilindros a ser llenados;
- h) Las iniciales de los operadores para cada paso significativo; los resultados de las pruebas de control de calidad;
- i) Para equipos de análisis es necesario registrar la fecha de la última calibración, la especificación del gas de referencia y los resultados de la calibración;
- j) Una muestra de la etiqueta que tenga impreso el número de lote;
- k) Detalles de eventos inusuales, y firma de autorización para cualquier desviación a partir de las instrucciones de llenado; y,
- l) Indicaciones de conformidad, con la fecha y firma del supervisor responsable de la operación de llenado.

Art. 97.- Cada recipiente irá rotulado, con una etiqueta de identificación del producto, que contenga la siguiente información:

- a) Nombre comercial o genérico;
- b) Nombre del gas y fórmula química;
- c) Fórmula farmacéutica;
- d) Para el oxígeno medicinal producido por licuefacción

- del aire se debe indicar en la etiqueta dicho proceso;
- e) Indicaciones, precauciones y advertencias de uso;
 - f) Condiciones de almacenamiento;
 - g) Pictogramas de seguridad;
 - h) Número internacional de las Naciones Unidas para identificación del producto;
 - i) Nombre de la empresa productora;
 - j) Nombre del farmacéutico responsable; y,
 - k) País de origen.

Art. 98.- El número de lote, la fecha de llenado y/o la fecha de expiración pueden figurar en una etiqueta adicional, adherida al recipiente, en forma firme, segura y en lugar visible.

Art. 99.- Las etiquetas de identificación no necesitan ser retiradas si se encuentran en buen estado y coinciden con el producto que va a ser llenado. Solo serán retiradas aquellas que correspondan a números de lotes anteriores. No es permitido colocar etiquetas sobrepuestas.

Art. 100.- Las conexiones de salida de las válvulas de los envases deben estar dotadas de un sello de seguridad que garantice la inviolabilidad del contenido.

CAPITULO XII DEL CONTROL Y GARANTIA DE CALIDAD

Art. 101.- Los gases medicinales se fabricarán y controlarán bajo un adecuado sistema de calidad que cumpla los requisitos establecidos en este reglamento.

Art. 102.- Las especificaciones de calidad para los gases medicinales serán las descritas en las Normas Técnicas Ecuatorianas INEN, en las Farmacopeas reconocidas en el país y en el presente reglamento.

Art. 103.- El nivel de calidad del producto, debe ser controlado durante el proceso de fabricación.

Art. 104.- Se considera un nuevo lote de producción:

- a) A un manifold o rampa de llenado en la que se realice una ininterrumpida secuencia de llenado;
- b) A cada cilindro, termo o envase criogénico llenado individualmente;
- c) A cada tanque de almacenamiento a ser usado como materia prima; y,
- d) A cada semitrailer.

Art. 105.- No es necesario disponer de muestras de retención de cada lote producido.

Art. 106.- Cada lote de gas medicinal debe ser analizado y liberado de acuerdo con especificaciones establecidas.

Art. 107.- La persona autorizada responsable por la liberación de los lotes, debe tener un adecuado conocimiento y experiencia en la producción y control de los gases medicinales.

Art. 108.- Cada uno de los lotes producidos, contemplados en el Art. 104 debe ser analizado para identidad y concentración de su contenido antes de su liberación y despacho.

Art. 109.- Si se trata de gases medicinales envasados en rampas o manifold, se analizará al menos un cilindro por cada ciclo ininterrumpido de llenado (lote) con el fin de identificar y analizar su contenido.

Art. 110.- El gas a granel que se use como materia prima debe ser aprobado por el Departamento de Control de Calidad, antes de ser llenado.

Art. 111.- Todos y cada uno de los semitrailers criogénicos utilizados en el transporte de gases medicinales licuados, deben ser analizados, en cuanto a su identidad y pureza antes y después de ser llenados. Los semitrailers contienen producto residual que forma una mezcla con el producto nuevo, de tal modo que se crea un nuevo lote que necesita ser analizado. De este análisis se emitirá el correspondiente certificado.

Art. 112.- El producto en los tanques estacionarios de clientes, llenado directamente desde el semitrailer, no necesita ser analizado, siempre y cuando ese lote venga acompañado del correspondiente certificado de análisis emitido por el productor.

Art. 113.- Los gases que se utilizan como patrones en la calibración y/o ajuste de equipos de análisis, deben mantenerse identificados en forma adecuada, deben tener su respectivo certificado de análisis, de acuerdo con las especificaciones indicadas en cada caso.

Art. 114.- Los productos rechazados, deben ventearse o destruirse conforme a procedimientos escritos.

Art. 115.- Todos los envases de gases medicinales devueltos al fabricante sin que hayan sido usados y que no posean los sellos de seguridad (termoencogibles), deben ser identificados como producto rechazado y ventearse su contenido, de forma tal que se garantice que ningún producto devuelto sea entregado a un nuevo cliente.

Art. 116.- Toda compra de insumos debe responder a especificaciones técnicas definidas. Los proveedores deben ser calificados.

Art. 117.- A su ingreso a la planta, todo insumo debe ser examinado desde el punto de vista de su conformidad, tanto en su integridad como en su identificación.

CAPITULO XIII DEL ALMACENAMIENTO

Art. 118.- Cada empresa fabricante de gases medicinales debe contar con procedimientos escritos para el almacenamiento de sus productos.

Art. 119.- La disposición de las áreas de almacenamiento debe permitir al menos:

- a) Una separación entre los gases medicinales y los gases industriales;
- b) La separación de los diferentes gases medicinales en sus diferentes etapas; y,
- c) Una rotación del inventario de tal forma que el primero en entrar sea el primero en salir (Sistema FIFO).

Art. 120.- Las áreas deben estar identificadas.- El procedimiento para la identificación de las áreas, dependerá de la naturaleza del producto y de la extensión y complejidad de toda la operación.

Art. 121.- Durante el almacenamiento, los cilindros deberán estar protegidos del deterioro externo. El nivel de protección variará desde el almacenamiento bajo techo, la protección del pallet o canastilla de cilindros hasta la protección individual del cilindro.

Art. 122.- Los cilindros no deben estar expuestos a una temperatura ambiente superior a 52 grados C.

Art. 123.- Las áreas de almacenamiento deben tener dimensiones apropiadas para el fin al que se destinan, deben estar limpias, ordenadas, bien ventiladas y libres de materiales combustibles, para evitar confusiones, riesgos de contaminación y permitir una rotación ordenada de los inventarios.

Art. 124.- Debe existir un área para la disposición y manejo de productos devueltos y rechazados.

Art. 125.- Debe existir un mecanismo que garantice que las áreas de almacenamiento estén libres de la presencia de insectos, roedores u otros agentes externos.

Art. 126.- Los pisos, paredes y techos, serán de material resistente, de fácil limpieza y mantenidos en buenas condiciones.

Art. 127.- Deben existir procedimientos escritos que indiquen las condiciones para el almacenamiento de materias primas y productos terminados.

Art. 128.- Deben existir las siguientes áreas de almacenamiento para:

- a) Materias primas;
- b) Insumos y materiales de empaque;
- c) Clasificación de envases vacíos;
- d) Envases vacíos aptos para el llenado;
- e) Envases llenos en cuarentena; y,
- f) Productos terminados aprobados.

Art. 129.- Los insumos y materiales de empaque permanecerán en cuarentena, debidamente identificados, hasta ser aprobados para su uso por control de calidad. Si el análisis no resulta conforme, estos productos serán dispuestos de acuerdo con procedimientos escritos.

Art. 130.- Todo insumo, material de empaque y producto terminado será despachado según Sistema FIFO.

Art. 131.- Los distribuidores de gases medicinales, deberán cumplir las especificaciones de almacenamiento señaladas en el presente reglamento.

CAPITULO XIV DE LA DISTRIBUCION

Art. 132.- Los camiones de distribución de cilindros deben tener espacios definidos y separados para productos medicinales y para productos de grado industrial. Así mismo deberán disponerse espacios separados para cilindros llenos y vacíos.

Art. 133.- El gas medicinal y el gas industrial licuado pueden ser transportados en el mismo semitrailer. Si se hacen entregas combinadas para uso medicinal e industrial, el semitrailer deberá poseer un sistema antiretorno que garantice en todo momento la calidad del producto.

Art. 134.- Si un semitrailer usado en el transporte de un gas medicinal, se habilita para el transporte de otro gas medicinal, deberá aplicarse el procedimiento escrito y registrarse el cambio de producto.

Art. 135.- Los cilindros de gases medicinales, deben estar protegidos de las condiciones ambientales durante su transporte.

Art. 136.- Los distribuidores de gases medicinales, deberán cumplir las especificaciones de distribución señaladas en el presente reglamento.

CAPITULO XV DE LA DOCUMENTACION

Art. 137.- Los documentos son parte integrante del sistema de calidad y constituyen el récord o historia técnica del lote.

Art. 138.- La documentación tiene por objeto:

- a) Dar instrucciones precisas sobre las actividades relacionadas con el producto;
 - b) Recabar todas las informaciones sobre el desarrollo de las operaciones que formarán parte del récord del lote;
 - c) Eliminar los riesgos inherentes a la comunicación oral;
 - d) Registrar actividades realizadas, fechas, nombres y firmas de los responsables; y,
 - e) Mantener procedimientos y registros disponibles que no contengan enmiendas ni observaciones.
- En caso de instructivos de operaciones impresos se deberá garantizar que su presentación y compaginación aseguren su reproducción, sin ningún riesgo de error.

Art. 139.- En el caso de que el manejo del sistema de calidad sea por medios impresos, tanto los procedimientos como las instrucciones de operación deberán contener al menos los siguientes elementos:

- a) Original y copias controladas;
- b) Título que resuma claramente la naturaleza y el objeto del documento;
- c) Formato y presentación adaptadas a su utilización fácil, legible y vigente;
- d) Indicaciones y descripciones claras, precisas y comprensibles de cada acción a emprender; y,
- e) Registros con espacios suficientes y claramente definidos para el nombre y la firma del responsable de la operación, fecha, hora y otras observaciones, garantizando que cada actividad haya sido efectivamente realizada.

Art. 140.- Deben evitarse la presencia simultánea de documentos vigentes y de ediciones anteriores.

Art. 141.- Toda corrección hecha en un registro, debe permitir la lectura del texto original; y ser justificada, firmada y fechada por los responsables.

Art. 142.- Toda empresa de gases medicinales deberá disponer al menos de los siguientes registros:

- a) Recepción y aprobación de la materia prima;
- b) Recepción y aprobación de insumos y material de empaque;
- c) Inspección de envases vacíos antes de proceder al llenado;
- d) Controles de producción y llenado;
- e) Análisis por lote;
- f) Certificados de análisis por lotes;
- g) Calibración de equipos;
- h) Certificados de gases de calibración;
- i) Récord o historia de elaboración del lote;
- j) Aprobación o rechazo del lote;
- k) Cambios de productos en semitrailers;
- l) Devolución de producto; y,
- m) Limpieza y mantenimiento de áreas, equipos y envases.

Art. 143.- Cada entrega de un lote de producto terminado debe estar respaldada por su respectivo certificado de análisis, debidamente firmado por el responsable del control de la calidad.

Art. 144.- Todos los documentos inherentes a la fabricación y al envase de un lote de producto, deben archivar por un período igual al de su fecha de vencimiento.

Art. 145.- El récord de elaboración o historia del lote, es el documento esencial del sistema de calidad. Constituye en la práctica, el conjunto de reportes de fabricación, empaque, y registros utilizados durante la fabricación del lote, así como protocolos de control de las etapas de producción. Por lo tanto, para que un producto terminado pueda ser enviado al almacenamiento previo a su venta y despacho, es necesario que el Departamento de Control de la Calidad emita previamente su visto bueno a la historia técnica del lote.

Art. 146.- Los procedimientos para la operación, limpieza, calibración y mantenimiento de equipos, de fabricación, llenado y control, incluirán al menos la siguiente información:

- a) Nombre del equipo o instrumento;
- b) Planos esquemáticos;
- c) Instrucciones claras y precisas del manejo del equipo o instrumento;
- d) Programa de verificación, calibración, mantenimiento y limpieza; y,
- e) Validación.

Art. 147.- Deberán existir procedimientos escritos para muestreo de:

1. Materias primas.
2. Insumos y materiales de empaque.
3. Productos terminados.

CAPITULO XVI QUEJAS Y RECLAMOS

Art. 148.- Debe ser designada una persona o departamento dentro de la compañía, que sea responsable de recibir, direccionar, gestionar y registrar toda queja o reclamo recibido.

Art. 149.- Todas las quejas y reclamos relacionadas con productos defectuosos deben examinarse y gestionarse, de conformidad con procedimientos establecidos por escrito.

Art. 150.- Para cada reclamo se establecerá un registro, el cual debe contener al menos la información siguiente:

- a) Naturaleza del reclamo;
- b) Nombre del producto, presentación y número de lote;
- c) Procedencia del reclamo;
- d) Resultados de la investigación efectuada;
- e) Medidas adoptadas y acciones correctivas pertinentes; y,
- f) Observaciones.

Art. 151.- Los gases medicinales objeto del reclamo deben ser identificados y colocados en cuarentena. El destino de los productos devueltos quedará en el registro del reclamo y en el récord de elaboración del lote o lotes respectivos.

Art. 152.- Si como resultado de la investigación de un reclamo se determina la necesidad del retiro del producto del mercado, el fabricante deberá proceder de forma inmediata con esta acción y el químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico responsable, deberá informar a la autoridad de salud competente.

Art. 153.- Los registros de quejas y reclamos deben ser revisados periódicamente para ver si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial.

CAPITULO XVII AUDITORIAS DE CALIDAD

Art. 154.- La empresa debe designar y formar un equipo de auditoría interna, formado por personas calificadas en sus respectivos campos de actividad y conocedoras de las buenas prácticas de fabricación.

Art. 155.- Se debe establecer y registrar un plan de auditoría interna y ajustado a lo indicado en el procedimiento que rige esta actividad dentro de la empresa, así como el plan de seguimiento establecido para implementar las acciones correctivas y preventivas establecidas.

Art. 156.- Una vez terminada la auditoría interna debe prepararse un informe sobre la misma, el cual incluirá al menos la siguiente información:

- a. Resultados de la auditoría interna;
- b. Conclusiones; y,
- c. Medidas correctivas y preventivas.

Art. 157.- La autoridad de salud realizará auditorías externas a las empresas productoras y comercializadoras de gases medicinales, con la finalidad de evidenciar el cumplimiento de las disposiciones establecidas en el presente reglamento.

CAPITULO XVIII DE LA INFORMATICA

Art. 158.- Todos los sistemas informáticos que se instalen deben tener procedimientos y manuales de funcionamiento.

Art. 159.- Los sistemas informáticos deben observar las normas de buenas prácticas de fabricación establecidas en el presente reglamento.

Art. 160.- La selección de equipos, su implantación y la elaboración de los programas, deben ser objeto de un estudio previo y de un acuerdo con los responsables de los diferentes servicios: producción, control y garantía de la calidad, informática, administración y otros. Todos los involucrados, en especial los operadores deben haber recibido un entrenamiento apropiado.

Art. 161.- Es necesario mantener adecuados respaldos de toda la información procesada e implementar adecuados programas en caso de emergencia.

Art. 162.- Se deberá establecer procedimientos y procesos de validación del sistema.

Art. 163.- El acceso al sistema, para el ingreso de datos, consultas y/o modificaciones, debe estar limitado sólo a personal autorizado, por medio del uso de dispositivos de seguridad.

Art. 164.- Toda modificación al sistema debe ser hecha de mutuo acuerdo con los responsables, conforme con un procedimiento establecido que permita validar esa modificación.

CAPITULO XIX DEFINICIONES

Art. 165.- Para efectos de la aplicación del presente reglamento se entenderá por:

1. Absorción: Penetración de una sustancia dentro del cuerpo de otra.
2. Adsorción: Condensación de gases, líquidos o sustancias disueltas sobre la superficie de sólidos.
3. Alarma de operación: Alarma visual y/o sonora para indicar la necesidad de ajustar el suministro o corregir un mal funcionamiento.
4. Alarma de emergencia: Alarma visual y/o sonora para indicar que el suministro se encuentra por fuera de los límites de operación normales.
5. Analizadores de oxígeno: Son equipos que operan con los principios electroquímico, galvánico, paramagnético o de celda polarográfica y cuya calibración debe hacerse con estándares certificados.
6. Area limpia: Es aquella que cuenta con un control definido del medio ambiente, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.
7. Buenas prácticas de fabricación para gases medicinales: Son normas cuya aplicación garantizan la seguridad, calidad y confiabilidad en la elaboración y manejo de estos productos.
8. Calibración: Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación

entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia.

9. Capacidad nominal: Flujo que el sistema concentrador de oxígeno puede mantener continuamente en condiciones estándar de trabajo, sin que el suministro secundario o el suministro de reserva entren en operación.

10. Certificado de análisis: Es el documento técnico en el que se reportan los resultados de la totalidad de los análisis o pruebas requeridas para un lote de producto.

11. Cilindro: Envase diseñado para contener un gas comprimido o licuado, a alta o baja presión.

12. Concentrador de oxígeno medicinal: Sistema con compresores de aire y dispositivos de tamiz molecular utilizados exclusivamente para este fin, el cual produce aire enriquecido con oxígeno a partir del aire ambiente.

13. Conciliación: Comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales, entre la cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados, y la cantidad realmente producida y empleada.

14. Contaminación cruzada: Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto terminado, con otra materia prima o producto durante la producción o almacenamiento.

15. Control de calidad: Conjunto de operaciones diseñadas para asegurar la producción uniforme del lote que satisfaga las especificaciones establecidas de identidad, pureza y seguridad.

16. Control de proceso: Controles efectuados durante la producción con el fin de monitorear, y si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto está conforme con las especificaciones.

17. Cuarentena: Etapa en la cual las materias primas, insumos, envases, productos a granel o terminados, aislados por medios físicos o por otros medios eficaces, permanecen a la espera del dictamen de control de calidad para su aprobación/liberación, rechazo o reprocesamiento.

18. Dispositivo de tamiz molecular: Dispositivo que incrementa la concentración de oxígeno del aire ambiente, al absorber nitrógeno y otros componentes gaseosos.

19. Distribuidor: Es un establecimiento que recibe gases medicinales terminados, debidamente etiquetados, ya sea en envases criogénicos y/o cilindros; tienen la responsabilidad de establecer un sistema de calidad que garantice el buen funcionamiento de sus operaciones.

20. Equipo de Control: Aquellos elementos que son necesarios para mantener las presiones ajustadas y la concentración de oxígeno dentro de los límites de control, tales como reguladores de presión, analizadores de oxígeno, válvulas de alivio, indicadores de alarma, y válvulas automáticas y manuales.

21. Especificaciones: Documento que describe detalladamente los parámetros que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación, hasta obtener el producto terminado. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

22. Envase: Termo criogénico, tanque o cilindro que almacena un gas medicinal.

23. Envasado: Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto terminado.

24. Envases criogénicos (termos o tanques): Son recipientes o contenedores usados para almacenar producto líquido a baja presión y temperatura.

25. Evaluación de Desempeño: Proceso desarrollado por las empresas, con el objeto de garantizar un mejoramiento continuo en la gestión de sus empleados.

26. Fabricante: Empresa o persona natural que fabrique un gas medicinal tanto en su forma líquida como gaseosa y/o que llene líquido a líquido, líquido a gas o gas a gas, siguiendo procedimientos de buenas prácticas de fabricación para cada una de estas operaciones. El fabricante deberá estar registrado ante la autoridad de salud competente.

27. Farmacopea: Es una referencia bibliográfica de sustancias seleccionadas, en forma de monografía, en la que están incluidos los parámetros para determinar la identificación, potencia, calidad y pureza de estas sustancias.

28. Garantía de la calidad: Es el conjunto de medidas que se adoptan para asegurar que los gases medicinales sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

29. Gas: Estado de la materia caracterizado por una baja densidad y viscosidad, puede expandirse y contraerse en respuesta a cambios en presión y temperatura, se difunde fácilmente dentro de otros gases, se distribuye rápidamente y uniformemente en cualquier envase. Un gas puede cambiar al

estado sólido o líquido solamente por el efecto combinado de incrementar la presión y disminuir la temperatura (debajo de la temperatura crítica).

30. Gas comprimido: Un gas que existe únicamente en estado gaseoso dentro del envase que lo contiene a presión y bajo condiciones normales de temperatura.

31. Gas a granel: Cualquier gas medicinal, el cual ha completado procesos que no incluyen el empaque final.

32. Gas licuado: Gas que a temperatura atmosférica normal dentro de su envase, existe parcialmente en estado líquido y parcialmente en estado gaseoso.

33. Gas medicinal: Todo producto constituido por uno o más componentes gaseosos fisiológicamente activos, de concentración conocida y elaborado de acuerdo a buenas prácticas de fabricación.

34. Líquido criogénico: Gas licuado con punto de ebullición menor a -90 grados C (-130 grados F) a 101 kPa (14.7 psi).

35. Lote: Producto elaborado en un ciclo de fabricación caracterizado por su homogeneidad.

36. Manifold o rampa de llenado: Equipo diseñado para permitir que uno o más envases de gas puedan ser llenados al mismo tiempo.

37. Materia prima: Toda sustancia de calidad definida, empleada en la fabricación de un producto farmacéutico.

38. Medicamento: Es aquel preparado medicinal obtenido a partir de principios activos, con o sin excipientes, presentado bajo una forma farmacéutica definida, que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos y etiquetas hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, identidad, estabilidad y uso adecuado.

39. Número de lote: Es una combinación definida de números y letras que respondan a una codificación que permite identificar el lote, mes y año de fabricación y número de serie o consecutivo de producción.

40. Presión Nominal de Operación: Presión a la cual el sistema se encuentra diseñado para operar.

41. Proceso crítico: Proceso expuesto a mayor riesgo, que puede causar variación en la calidad del producto medicinal.

42. Procedimiento de operación estandarizado: Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones.

43. Producto devuelto: Producto final entregado al cliente y que ha sido enviado de vuelta al fabricante.

44. Producto a granel: Todo producto que ha completado todas las etapas de producción, sin incluir el envasado y empaque final.

45. Producción: Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto medicinal, desde la recepción de los materiales, cumpliendo con etapas a través del proceso y envasado, hasta llegar al producto final.

46. Producto terminado: Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el llenado y que está debidamente etiquetado y conforme. Una vez que la persona autorizada lo haya liberado se convierte en producto final aprobado listo para su distribución.

47. Prueba de presión hidrostática: Prueba hidráulica ejecutada en recipientes de alta presión cumpliendo normas o estándares reconocidos.

48. Prueba de hermeticidad: Prueba de estanqueidad realizada en los sistemas de suministro de gases.

49. Prueba de sonido o prueba del martillo: Es aquella realizada por personal especializado y consiste en golpear las paredes de un cilindro para determinar un sonido, el cual evidencie el estado de corrosión o daño.

50. Sistema de distribución de oxígeno: Es un sistema de tubería que une la fuente de suministro con las unidades terminales, incluyendo válvulas de aislamiento y reguladores de presión adicionales, requeridos para reducir la presión en alguna parte del sistema de distribución, luego de la fuente de suministro.

51. Suministro primario: Parte del sistema concentrador de oxígeno medicinal, que suministra gas al sistema de distribución de oxígeno.

52. Suministro secundario: Parte del sistema concentrador de oxígeno medicinal, que automáticamente suministra gas al sistema de distribución de oxígeno cuando el suministro primario

falla.

53. Suministro de reserva: Parte del sistema concentrador de oxígeno medicinal, que automáticamente suministra gas, al sistema de distribución en el evento de falla del suministro primario y secundario.

54. Sello de seguridad (termoencogible): Material colocado en la válvula de salida del gas para garantizar inviolabilidad del producto.

55. Semitrailer: Tanque aislado al vacío destinado al transporte de un gas licuado. Es un vehículo diseñado y mantenido en condiciones adecuadas, para el transporte de gases medicinales en forma líquida.

56. Tanque de almacenamiento o tanque estacionario: Es un tanque criogénico estacionario, para almacenamiento de líquido criogénico.

57. Validación de proceso: Es un procedimiento mediante el cual se establece la evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico produce consistentemente un producto que cumple con las especificaciones predeterminadas y con los atributos de calidad.

58. Válvula antiretorno: Dispositivo mecánico cuya función es la de evitar el retorno de fluidos gaseosos, garantizando que el mismo se desplaza en una sola dirección.

59. Válvula de alivio de presión: Válvula que limita la presión a un valor determinado.

60. Válvula de cierre: Válvula automática o manual que previene el flujo de gas cuando se encuentra cerrada.

61. Venteo de producto: Eliminación del producto gaseoso del envase abriendo la válvula de descarga del producto.

DISPOSICIONES TRANSITORIAS

PRIMERA.- Este instrumento legal será de cumplimiento obligatorio para las industrias que producen gases medicinales y que garanticen la producción con calidad, seguridad y confiabilidad para su uso.

DISPOSICIONES GENERALES

PRIMERA.- La Dirección General de Salud, previo el cumplimiento de las normas establecidas en este reglamento, para regular y estandarizar la producción, llenado, almacenamiento y distribución de los gases medicinales que se fabrican y/o comercializan en el país, otorgará el certificado de buenas prácticas de fabricación.

SEGUNDA.- Anexo al presente reglamento se aprueba la guía de buenas prácticas de fabricación para industrias que producen gases medicinales.

TERCERA.- La Dirección General de Salud, a través de la Dirección Nacional de Control Sanitario, dispondrá la conformación de una comisión integrada por profesionales del grupo de inspectores calificados y capacitados en buenas prácticas de fabricación para empresas de gases medicinales. La comisión aplicará la guía de inspección, para verificar el cumplimiento de las normas establecidas en este reglamento.

De la ejecución del presente reglamento, que entrará en vigencia a partir de la fecha de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial, encárguense el señor Director General de Salud y el Director Nacional de Control Sanitario.

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
DIRECCION GENERAL DE SALUD

DIRECCION DE CONTROL SANITARIO/CONTROL DE ESTABLECIMIENTOS

GUIA DE INSPECCION DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
PARA INDUSTRIAS QUE PRODUCEN GASES MEDICINALES

Nota: Para leer GUIA, ver Registro Oficial 296 de 19 de Marzo de 2004, página 17.