



REGISTRO OFICIAL

ORGANO DEL GOBIERNO DEL ECUADOR

Administración del Sr. Ing. Lucio E. Gutiérrez Borbúa
Presidente Constitucional de la República

TRIBUNAL CONSTITUCIONAL

Año II -- Quito, Viernes 19 de Marzo del 2004 -- N° 296

DR. JORGE A. MOREJON MARTINEZ
DIRECTOR

Quito: Avenida 12 de Octubre N 16-114 y Pasaje Nicolás Jiménez
Dirección: Telf. 2901 - 629 -- Oficinas centrales y ventas: Telf. 2234 - 540
Distribución (Almacén): 2430 - 110 -- Mañosca N° 201 y Av. 10 de Agosto
Sucursal Guayaquil: Calle Chile N° 303 y Luque -- Telf. 2527 - 107
Suscripción anual: US\$ 250 -- Impreso en Editora Nacional
2.500 ejemplares -- 48 páginas -- Valor US\$ 1.00

SUMARIO:

	Págs.		Págs.
FUNCION EJECUTIVA		ORDENANZA MUNICIPAL:	
DECRETOS:		- Cantón Loreto: De creación del Consejo Cantonal de Salud 46	
1474	Concédese licencia al doctor Teófilo Lama Pico, Ministro de Salud Pública 1		
1475	Autorízase el viaje y declárase en comisión de servicios en el exterior de los doctores Teófilo Lama Pico, Ministro de Salud Pública; José Villacís, Director de Planificación y Lcdo. Luis Romo Arellano, Director de Relaciones Internacionales (E) 2	N° 1474	
1476	Declárase como prioridad nacional de interés público y con el carácter de obligatoria la Campaña Nacional de Vacunación contra la Rubéola, Sarampión y la Prevención del Síndrome de Rubéola Congénita 2	Lucio Gutiérrez Borbúa PRESIDENTE CONSTITUCIONAL DE LA REPUBLICA	
1478	Confiérese la condecoración de la Orden Nacional "Al Mérito" en el Grado de Gran Cruz, a la señora doctora Mariana Yépez Andrade, Ministra Fiscal General de la Nación 3	En ejercicio de la facultad que le confiere el artículo 171, numeral 9 de la Constitución Política de la República,	
1479	Concédese licencia al licenciado Xavier Ledesma Ginatta, Secretario General de la Administración Pública 3	Decreta:	
ACUERDO:		ARTICULO PRIMERO.- Conceder al doctor Teófilo Lama Pico, Ministro de Salud Pública, licencia del 11 al 12 de marzo del 2004, a fin de que pueda ausentarse del país y atender asuntos de índole personal.	
MINISTERIO DE SALUD:		ARTICULO SEGUNDO.- Mientras dure la ausencia del titular, se encarga la Cartera de Salud Pública, al doctor Hugo Jurado Salazar, Subsecretario General.	
0763	Expídese el Reglamento que establece las normas de buenas prácticas de fabricación, llenado, almacenamiento y distribución de gases medicinales 4	ARTICULO TERCERO.- Este decreto entrará en vigencia a partir de la presente fecha, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial.	
		Dado, en el Palacio Nacional, en Quito, a 10 de marzo del 2004.	

f.) Lucio Gutiérrez Borbúa, Presidente Constitucional de la República.

Es fiel copia del original.- Lo certifico.- f.) Dr. Guillermo Astudillo Ibarra, Subsecretario General de la Administración Pública.

N° 763

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 el Suplemento del Registro Oficial N° 144 de 18 de agosto del 2001, 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 N° 4640, publicado en el Registro Oficial N° 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:

- Verificación de hilos de rosca dañados en la válvula o en la parte superior del vástago;
- 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 des congestionadas;

- 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°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°C y por último obtenemos la separación del tercer gas que es el argón cuyo punto de ebullición es de -186°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,
- 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°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 µg/m³;
- e.- Máxima contaminación por hidrocarburos 0.5 mg/m³; y,
- f.- Máximo punto de rocío: -40°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 antirretorno 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°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 archivararse 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°C (-130°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.

Dado en el Distrito Metropolitano de Quito, a 15 de diciembre del 2003.

f.) Dr. Ernesto Gutiérrez V., Ministro de Salud Pública.

Es fiel copia del documento que consta en el archivo del Departamento de Documentación y Archivo al que me remito en caso necesario.- Lo certifico, en Quito, 12 de enero del 2004.

f.) Dra. Nelly Cecilia Mendoza Orquera, Secretaria General del Ministerio de Salud Pública.

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

DATOS GENERALES

ITEM

- | | | |
|--------------|--------------------------------------|---------------------|
| 1. | DATOS GENERALES DE LA EMPRESA | Numeral Informativo |
| 1.1 | NOMBRE O RAZON SOCIAL: _____ | |
| 1.2 | "SIGLAS" _____ | |
| 1.3 | UBICACION | |
| 1.3.1 | ZONA: URBANA () | RURAL () |
| | | INDUSTRIAL () |

1.3.2 CALLE _____
_____ N° _____

1.3.3 PROVINCIA _____

1.3.4 CANTON _____

1.3.5 PARROQUIA _____

1.3.6 TELEFONO _____

1.3.7 FAX _____

1.3.8 APARTADO POSTAL _____

1.3.9 CORREO ELECTRONICO _____

1.4 CLASE DE EMPRESA

1.4.1 ESTATAL () 1.4.2 PRIVADA () 1.4.3 MIXTA ()
1.4.4 NACIONAL () 1.4.5 EXTRANJERA ()

1.5 CATEGORIA

1.5.1 INDUSTRIA DE GASES MEDICINALES () 1.5.2. DISTRIBUIDORA ()
1.5.3 CASA DE REPRESENTACION () 1.5.4 SERVICIO TERCEROS ()
1.5.5 OTROS (ESPECIFICAR) _____

1.6 RESPONSABLE LEGAL DE LA EMPRESA

1.6.1 NOMBRE _____

1.6.2 PROFESION _____

1.6.3 NACIONALIDAD _____

1.7 DIRECCION TECNICA DE LA EMPRESA

1.7.1 NOMBRE _____

1.7.2 PROFESION _____

1.7.3 NACIONALIDAD _____

1.8 JEFE DE PRODUCCION

1.8.1 NOMBRE _____

1.8.2 PROFESION _____

1.8.3 NACIONALIDAD _____

1.9 JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

1.9.1 NOMBRE _____

1.9.2 PROFESION _____

1.9.3 NACIONALIDAD _____

1.10 LAS ACTIVIDADES DE LA EMPRESA COMPRENDEN:

1.10.1 GASES MEDICINALES ()
1.10.2 GASES INDUSTRIALES ()
1.10.3 GASES COMBUSTIBLES ()
1.10.4 INSUMOS MEDICOS ()

1.11 PERMISO DE FUNCIONAMIENTO

1.11.1 N° DEL PERMISO _____

1.11.2 FECHA DE EMISION: _____

1.12 FORMAS FARMACEUTICAS QUE PRODUCE

1.12.1 GASEOSAS:

1.12.1.1 OXIGENO MEDICINAL ()
 1.12.1.2 OXIDO NITROSO ()
 1.12.1.3 AIRE MEDICINAL ()
 1.12.1.4 DIOXIDO DE CARBONO ()
 1.12.1.5 NITROGENO ()

1.12.2 LIQUIDAS:

1.12.2.1 OXIGENO MEDICINAL ()
 1.12.2.2 _____ ()
 1.12.2.3 _____ ()
 1.12.2.4 _____ ()
 1.12.2.5 _____ ()

1.12.3 OTROS ()

(ESPECIFICAR)

1.13 LISTA COMPLETA ACTUALIZADA DE PRODUCTOS QUE COMERCIALIZA, NUMEROS DE REGISTRO SANITARIO, PRINCIPIO ACTIVO, FORMA FARMACEUTICA

ENTREGO () NO ENTREGO ()

1.14 PLANOS DE LAS INSTALACIONES

1.14.1 CORRESPONDEN AL PERMISO DE FUNCIONAMIENTO

SI () NO ()

1.14.2 SE EFECTUARON MODIFICACIONES

SI () NO ()

1.14.3 FUERON INFORMADAS A LA DIRECCION PROVINCIAL DE SALUD

SI () NO ()

1.15 MOTIVO DE LA INSPECCION

1.15.1 SOLICITUD DE PERMISO DE FUNCIONAMIENTO ()
 1.15.2 RENOVACION DEL PERMISO DE FUNCIONAMIENTO ()
 1.15.3 CALIFICACION PARA AMPLIACION DEL PERMISO PARA AREAS ESPECIFICAS ()
 1.15.4 INSPECCION RUTINARIA ()
 1.15.5 INSPECCION POR MUESTREO ()
 1.15.6 INSPECCION PARA OBTENER EL CERTIFICADO DE BPM ()
 1.15.7 INSPECCION PARA ACTUALIZAR EL CERTIFICADO DE BPM ()
 1.15.8 INSPECCIONAR POR OTROS MOTIVOS ()

(ESPECIFICAR) _____

1.16 TIPO DE INSPECCION

1.16.1 TOTAL () 1.16.2 PARCIAL ()
 1.16.3 ESPECIFICA ()

DETALLAR _____

1.17 COMISION DE INSPECCION

	NOMBRE	INSTITUCION	N° CEDULA
1.17.1	_____	_____	_____
1.17.2	_____	_____	_____
1.17.3	_____	_____	_____
1.17.4	_____	_____	_____
1.17.5	_____	_____	_____

1.18 FECHA DE INSPECCION

1.18.1	FECHA DE INICIO _____	HORA _____
1.18.2	FECHA DE TERMINO _____	HORA _____

OBSERVACIONES

EVALUACION:

A = CUMPLE
B = CUMPLE PARCIALMENTE
C = NO CUMPLE
NA = NO APLICA

ORGANIZACION

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
1	1.19 Cuenta con Organigrama Actualizado					
	1.20 Dispone de un Manual de Funciones					
	1.20.1 Señala las responsabilidades para cada función					
1	1.20.2 Se encuentra difundido entre el personal respectivo					
	1.20.3 La delegación de funciones consta por escrito					
1	1.21 Existen documentos escritos que, a nivel de las unidades operativas (departamentos, áreas, secciones), definan responsabilidades para los diferentes puestos					
	1.22 Existen organigramas específicos para los siguientes departamentos:					
1	1.22.1 Producción					
	1.22.1.1 Esta actualizado					
	1.22.2 Control y garantía de calidad					
	1.22.2.1 Está actualizado					

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
2	1.23 Existen en la empresa las siguientes áreas:					
	1.23.1 Dirección técnica					
	1.23.2 Departamento de producción					
	1.23.3 Departamento de control y garantía de calidad					
	1.23.4 Departamento de compras					
	1.23.5 Departamento de mantenimiento					
3	1.24 La dirección técnica tiene como responsabilidad la coordinación de todas las actividades industriales en la empresa.					
	1.24.1 Consta por escrito esta responsabilidad					
	1.24.2 El organigrama general de la empresa refleja esta condición					

OBSERVACIONES FINALES

PERSONAL

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
10	2.1 Tiene definidos los requisitos que debe cumplir el personal para cada área de trabajo?					
11	2.2 Tienen programas de capacitación y adiestramiento?					
12	2.3 Existe un programa/procedimiento específico para el personal nuevo en relación a las labores/tareas/responsabilidades que habrá de asumir?					
13	2.4 Poseen programas de evaluación del desempeño del personal?					
15	2.5 Cumple el farmacéutico la función como responsable técnico del establecimiento?					
16	2.6 Cumple el responsable de producción las funciones asignadas, organizar, supervisar, cumplir normas de BPF, firmar registros?					
17	2.7 Tienen carné de salud vigente					
	2.6.1 Total de empleados: _____					
	2.6.2 Total de obreros: _____					
18	2.8 Riesgos de trabajo:					
19	2.8.1 Existe un programa de medicina preventiva					
	2.8.2 Con una frecuencia definida					
	2.8.3 Con registros actualizados					
	2.8.4 Existe un registro de accidentes					

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
	2.8.5 El personal usa uniformes y equipos de protección personal de acuerdo con la actividad que realiza?					
20	2.9 Existe un control de acceso a las áreas de producción?					
21	2.10 Existen grupos específicos para atender situaciones de emergencia					
	2.10.1 Grupo contra incendios					
	2.10.2 Grupo para primeros auxilios					
	2.10.3 Grupo de evacuación					

OBSERVACIONES FINALES

HIGIENE

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
10	3.1 Posee normas escritas de higiene, limpieza					
	3.2 Conoce el personal estas normas					
	3.3 Se cumple y documenta la ejecución del programa de limpieza					
19	3.4 Provee la empresa uniformes adecuados para el personal					
	3.5 Estado de limpieza de los uniformes					
	3.6 Dispone la empresa de:					
	3.6.1 Suficientes lavamanos					
	3.6.2 Secador de:					
	aire caliente					
	toallas					
22	3.6.3 Jabon/desinfectante para manos					
	3.6.4 Suficientes servicios higiénicos					
	3.6.4.1 Apropiadamente ubicados					
	3.6.4.2 En perfecto estado de funcionamiento					
	3.6.4.3 Mantenimiento y limpieza adecuada					
	3.6.5 Suficientes duchas:					
	3.6.5.1 Apropiadamente ubicadas					
	3.6.5.2 En perfecto estado de funcionamiento					
	3.6.5.3 Mantenimiento y limpieza adecuada					
21	3.7 Existen avisos/letreros/instrucciones escritas que indiquen la prohibición de:					
	3.7.1 Fumar/comer en las áreas de trabajo					
	3.7.2 Circulación de personas extrañas a las áreas de producción					
23	3.7.3 Equipos de protección personal que se usan en las diferentes áreas					
	3.7.4 Están ubicadas en lugares visibles para conocimiento del personal					
	3.7.4.1 De la propia empresa					
	3.7.4.2 Del personal ajeno a ella					

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
21	3.8 Disponen de equipos de seguridad completos y apropiados:					
	3.8.1 Extintores					
	3.8.2 Hidrantes					
	3.8.3 Puertas de escape					
21	3.8.4 Otros (<i>alarma, válvulas de escape</i>)					
	3.8.5 En condiciones optimas para su uso (<i>vencimiento</i>)					
	3.8.6 Apropiadamente distribuidos					
21	3.9 Se emplea un sistema de señalización:					
	3.9.1 Para evacuación del personal					
	3.9.2 Para flujo de materiales					
	3.9.3 Para diferenciar las operaciones					
22	3.10 Disponen de reservorios de agua potable limpios y en buen estado					
	3.10.1 Disponen de un programa y procedimiento de lavado y desinfección del tanque para almacenamiento de agua					

OBSERVACIONES FINALES

LOCALES

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
22	4.1 Los locales están calificados para elaborar los gases medicinales que produce/maneja:					
	4.1.1 Están contruidos de:					
	4.1.1.1 Hormigón o cemento armado					
	4.1.1.2 Prefabricado					
	4.1.1.3 Otros (especificar)					
	4.1.2 Los pisos son:					
	4.1.2.1 Lisos					
	4.1.2.2 Lavables					
	4.1.2.3 Impermeables					
	4.1.2.4 No resbaladizos					
	4.1.2.5 Sólidos y resistentes					
	4.1.2.6 Con declive adecuado					
	4.1.2.7 Señalizados					
22	4.1.3 Las paredes son:					
	4.1.3.1 Lisas					
	4.1.3.2 Lavables					

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
	4.1.3.3 No desprenden partículas					
	4.1.4 El techo es:					
	4.1.4.1 Liso					
	4.1.4.2 Lavable					
	4.1.4.3 No desprende partículas					
	4.1.5 Utiliza un sistema contra roedores					
	4.1.6 Estado de las instalaciones eléctricas					
	4.1.6.1 Tomás eléctricas están en buen estado					
	4.1.6.3 El sistema de iluminación está conveniente instalado					
	4.1.7 Tiene sistema de drenaje adecuado					
	4.1.8 Los locales están cubiertos por un sistema de hidrantes					
	4.1.8.1 Están señalizados					
	4.1.8.2 El acceso está libre					
22	4.1.9. Dispone de extintores					
	4.1.9.1 Están sus contenidos vigentes					
	4.1.9.2 Están señalizados					
	4.1.9.3 Están en lugares de fácil acceso					
22	4.1.10 Las salidas de emergencia y corredores:					
	4.1.10.1 Están libres					
	4.1.10.2 Poseen señalización					
23	4.1.11 Existe separación entre las áreas de producción destinadas a fabricar:					
	4.1.11.1 Areas diferentes para otros tipos de gases					
	4.1.11.2 Cilindros y termos vacíos en espera de llenado					
	4.1.11.3 Cilindros y termos llenos en cuarentena					
	4.1.11.4 Cilindros y termos aprobados					
	4.1.11.5 Cilindros y termos rechazados					
	4.1.11.6 Otros (especificar) _____					
24	4.1.12 La iluminación del ambiente de trabajo es adecuada:					
	4.1.12.1 Natural					
	4.1.12.2 Artificial tipo luz natural					
	4.1.12.3 Todos los focos/fluorescentes están en buen estado					
	4.1.13 La ventilación es por:					
	4.1.13.1 Convección natural					
	4.1.13.2 Ventanas abiertas con malla contra insectos					
	4.1.13.3 Puertas abiertas					
24	4.1.14 Por convención forzada con:					
	4.1.14.1 Ventiladores fijos					
	4.1.14.2 Ventiladores portátiles					
24	4.1.15 Las líneas de energía están:					
	4.1.15.1 Señalizadas de acuerdo a códigos establecidos					
	4.1.15.2 En buen estado de funcionamiento					
24	4.1.16 Los locales/salas/áreas/ambientes están debidamente señalizados indicando claramente su respectiva función					

LOCALES

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
23	4.2 Dispone la empresa de las siguientes áreas:					
	4.2.1 Area de gases medicinales					
	4.2.1 Area de gases industriales					
	4.2.3 Area de gases especiales					
	4.2.4 Area de gases inflamables					
	4.2.5 Areas de almacenamiento para:					
	4.2.5.1 Area de cuarentena					
	4.2.5.2 Area de aprobado					
	4.2.5.3 Area de rechazado					
	4.2.5.1 Insumos, materias primas y materiales de empaque					
	4.2.5.3 Area de devoluciones					
	4.2.5.4 Area de despacho					
	4.2.6 Area de fabricación de gases:					
	4.2.6.1 Planta de producción de gases del aire					
	4.2.6.2 Estación de llenado:					
	4.2.6.2 para cilindros					
	4.2.6.3 para termos					
	4.2.6.2.1 La estación de llenado es exclusiva para uso medicinal					
	4.2.6.3 Planta de producción de oxígeno por proceso de tamiz molecular (PSA)					
	4.2.7 Zona de trasvase para semitrailers					
	4.2.8 Area de control y garantía de calidad					
	4.2.9 Locales auxiliares para calderas, transformadores y compresores					
	4.2.10 Area de mantenimiento					
	4.2.11 Oficinas administrativas					
	4.2.12 Vestuarios					
	4.2.13 Comedor					
	4.2.14 Area para desperdicios					
	4.2.15 Area para productos inflamables					
20	4.3 Existen normas o instructivos para el ingreso a las áreas					
22	4.4 Areas de acceso general (salas de entrada, recepción, vestuarios, talleres, mantenimiento, comedor, baños y oficinas)					
22	4.5 Areas de fabricación (salas de fabricación, de control y garantía de la calidad y acondicionamiento y almacenamiento de productos, bodegas)					
21	4.6 El personal para ingresar a las áreas de fabricación toma las precauciones de seguridad adecuadas (uso de uniformes, guantes, botas de seguridad)					
21	4.7 Son adecuadas las normas de seguridad y control de las mercaderías y equipos que ingresan al área de fabricación					
21	4.8 Se toman precauciones con los medios de transporte empleados en las diferentes áreas (montacargas, coches)					

OBSERVACIONES FINALES

EQUIPOS

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
25	5.1 Los equipos satisfacen las especificaciones para la elaboración de los productos					
25	5.2 Los equipos están calificados como aptos para su uso					
25	5.3 El equipo esta construido con material resistente y sanitario					
26	5.4 Los operadores disponen de instrucciones escritas para el manejo de cada equipo					
	5.4.1 Junto a cada maquina (biblioteca, medios electrónicos)					
	5.4.2 En español					
11	5.5 Existen registros sobre entrenamientos específicos sobre precauciones en el manejo de los equipos					
25 34	5.6 En la etapa de elaboración están debidamente identificados los equipos (nombre del producto, concentración, volumen, forma farmacéutica, número de lote, fecha de inicio del proceso, fase de elaboración del producto y otro dato o información relevante, equipos defectuosos)					
26	5.7 Existen registros de la calibración periódica de los equipos de medición y análisis					
26	5.8 Para calibrar los equipos:					
	5.8.1 Utiliza normas de referencia					
	5.8.2 Efectúa este servicio mediante terceros					
	5.8.2.1 Existe un contrato escrito					
	5.8.3 Está registrada la frecuencia					
25	5.9 Existen programas escritos de limpieza					
	5.9.1 Se registra este proceso					
	5.9.2 La frecuencia con la que se registra la limpieza de los equipos es adecuada					
	5.9.3 Se determina la compatibilidad de los insumos de limpieza con los productos que procesa					
26	5.10 Tiene programas escritos de mantenimiento					
	5.10.1 Se realizan periódicamente					
	5.10.2 Realiza validaciones posteriores a mantenimientos mayores del equipo					
140	5.11 Tiene registros de mantenimiento					
28	5.12 Los manifolds son exclusivos para cada área y tipo de gas					

EQUIPOS

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
27	5.12.1 Existen conexiones entre los diferentes conductos que puedan provocar intercambio de gases					
28	5.13.2 Los manifolds o rampas de llenado, termos, semitrailers y cilindros tienen conexiones de llenado que corresponden a los establecidos por tipo de gas Especificar Norma usada _____ _____ _____					
29	5.13.3 Las especificaciones de las conexiones usadas están documentadas					
30	5.13.4 Están a disposición del personal que trabaja en las diferentes áreas					
31	5.14 Existen válvulas antiretorno para evitar el retorno de material extraño o contaminación en los sistemas de producción y distribución 5.14.1 Están validadas					
32	5.15 En las líneas de abastecimiento se han realizado pruebas hidrostáticas que garanticen la presión diseñada Especificar norma usada _____ _____ _____					
33	5.16 Se realizan pruebas periódicas de estanqueidad en las líneas de abastecimiento					

OBSERVACIONES FINALES

MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
35	6.1 Se realizan inspecciones de las materias primas y materiales de empaque					
36	6.2 Se registra los procesos de mantenimiento, adecuación y limpieza de los envases					
37	6.3 Los envases cumplen características técnicas de acuerdo con normas reconocidas. Especificar (Norma NTE INEN 2049) _____					

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
	6.3.1 Se cumple con el código de colores establecido para envases de gases medicinales (<i>norma INEN 811</i>)					
39	6.4 Se realizan inspecciones externas a cada cilindro					
	6.4.1 Se registran					
41	6.5 Se utilizan métodos de purga y venteo o vacío para eliminar el gas residual					
	6.5.1 purga y venteo					
	6.5.2 vacío					
	6.6 Se realizan las siguientes pruebas:					
42	6.6.1 Prueba de olor (<i>solo para oxígeno y aire medicinal</i>)					
43	6.6.2 Prueba de sonido (<i>no en cilindros de aluminio</i>)					
44	6.6.3 Inspección para verificar vigencia de prueba hidrostática					
45	6.6.4 Inspección del estado de la válvula (<i>ausencia de partículas, aceite o grasa, verificación de hilos, estado de manija o galleta, vástago, signos de desgaste o daño, corrosión</i>)					
45	6.6.5 Válvula correcta de acuerdo con norma NTE INEN 2049					
40	6.6.6 Los cilindros que no cumplen estas pruebas pasan a mantenimiento					
	6.6.6.1 Se registra este proceso					
	6.7 Se realizan inspecciones y pruebas a cada termo					
	6.7.1 Aspecto externo					
	6.7.2 Estado de conexiones de entrada y salida					
	6.7.3 Los termos cuentan con conexiones correctas por tipo de gas:					
46	6.7.3.1 Están soldadas					
	6.7.3.2 No se usa acoples de adaptación en las conexiones					
	6.7.4 Se inspecciona el funcionamiento del sistema de medición del contenido					
	6.7.5 Los termos están correctamente rotulados					

MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
	6.7.5.1 Tienen la etiqueta de identificación del gas					
	6.7.5.2 Marca permanente con el nombre del gas					
	6.7.5.3 Nombre del gas cerca de las conexiones de entrada y salida					
46	6.7.5.4 Las etiquetas son de material lavable, seguro y legible					
	6.7.5.5 Todas las etiquetas dañadas son removidas					
	6.7.6 Existen válvulas o dispositivos de no retorno en la línea de salida del gas antes de la conexión exterior					

OBSERVACIONES FINALES

FABRICACION Y UNIDADES DE SEPARACION DE GASES DEL AIRE

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
16	7.1 La dirección de todas las actividades de producción está a cargo de un profesional calificado Se encarga de: 7.1.1 Organizar y supervisar las áreas de fabricación 7.1.2 Asegurar la revisión y firma de los registros de producción					
47	7.2 La fabricación se realiza bajo normas, especificaciones y requisitos reconocidos en el país Especificar _____					
49	7.4 Todo proceso está identificado (por su etapa, nombre del gas, número de lote)					
49	7.5 Las áreas de fabricación son: 7.5.1 Amplias 7.5.2 Delimitadas de acuerdo con el producto que se procesa 7.5.3 Descongestionadas 7.5.4 Con nivel de ruido adecuado para la circulación					
49	7.6 Las tuberías de abastecimiento: 7.6.1 Están identificadas según norma 7.6.2 Son de fácil acceso para su limpieza					
49	7.7 Los cables de electricidad y mangueras que forman parte de los equipos están ubicados adecuadamente y debidamente protegidos. (observar: cables sueltos, terminales al descubierto, tomacorrientes o enchufes inadecuados/inexistentes, instalaciones provisionales)					
22	7.8 Los declives presentan seguridad para la circulación del personal y los materiales					
22	7.9 El diseño de gradas es apropiado					
22	7.10 Las ventanas se encuentran debidamente protegidas (mallas contra insectos)					
22	7.11 Los equipos de aire acondicionado están adecuadamente empotrados y ubicados					
49	7.12 Los tanques de fabricación y almacenamiento: 7.12.1 Están convenientemente separados					

**FABRICACION Y UNIDADES DE SEPARACION
DE GASES DEL AIRE**

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
49	7.12.2 Están identificados apropiadamente					
50 51	7.13 Existen procedimientos para:					
	7.13.1 Los diferentes pasos a seguir, de manera secuencial					
	7.13.2 Los controles a efectuarse durante las operaciones					
53	7.13.3 El cumplimiento de especificaciones establecidas para cada lote de fabricación					
	7.14 La historia del lote indica cada paso de fabricación					
	7.14.1 Está firmado por la persona que realiza la operación					
54	7.14.2 Avalada por el responsable del área					
	7.15 Las anormalidades detectadas durante la fabricación son comunicadas al responsable del área					
55	7.16 El lote está identificado con el nombre del producto, volumen o peso, número de lote y fecha de elaboración					
56 58	7.17 Existe una unidad de separación de gases del aire (ASU)					
	7.17.1 En el proceso de la planta ASU, se monitorea permanentemente las variables presión, temperatura y pureza					
58 59	7.17.2 Tiene procedimientos de validación					
	7.17.2.1 Se cumplen					
	7.17.2.2 Se verifican estos procedimientos					
59	7.18 La planta ASU cumple con los siguientes aspectos:					
	7.18.1 Cuenta con una unidad de control de calidad y procedimientos analíticos escritos					
	7.18.2 Programa anual de entrenamiento					
	7.18.3 Están determinados los puntos críticos del proceso y se realizan controles en proceso					
	7.18.4 Numeración de lotes (en donde aplique)					
	7.18.5 Procedimientos operacionales escritos en español					
	7.18.6 Se realizan calibración de equipos					
	7.18.7 Análisis del producto final conforme con las farmacopeas aceptadas en el país					
	7.18.8 Análisis del producto residual antes del llenado de los semitrailers					
	7.18.9 Farmacopea usada:					
	7.18.10 Validación de los métodos de análisis utilizados					
	7.18.11 Registros de lotes de producción (historia de lote)					
	7.18.12 Sistema de documentación					
	7.18.13 Certificado de análisis suministrado en cada entrega de producto medicinal					
	7.18.14 Cada lote de producto líquido es liberado por una persona calificada					
	7.18.15 Es el responsable de la unidad de control de calidad					

OBSERVACIONES FINALES

**INSTALACION DE TANQUES CRIOGENICOS DE ALMACENAMIENTO Y
MANIFOLD EN CLIENTES**

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
60	8.1 El sistema de instalación criogénica consta de:					
	8.1.1 Tanque de almacenamiento para gas medicinal					
	8.1.2 Gasificador					
	8.1.3 Válvulas, reguladores de presión, economizadores					
	8.1.4 Toma eléctrica					
	8.1.5 Toma de agua					
61	8.2 En el sistema criogénico se controlan los siguientes aspectos:					
	8.2.1 Programa anual de entrenamiento al personal de servicio técnico					
	8.2.2 Validación de los equipos e instalación realizada					
	8.2.3 Que la instalación cumpla con lo establecido en normas internacionales y nacionales reconocidas (NFPA 99 y 50) Especificar _____					
	8.2.4 Se realizó y registró una auditoría de verificación de la instalación					
	8.2.5 Procedimientos operacionales escritos					
	8.2.6 Calibración de equipos y analizadores (donde aplique)					
	8.2.7 Análisis del producto final acompañado del certificado correspondiente					
	8.2.8 Certificado y documentación de entrega del producto aprobada y revisada por una persona autorizada por parte del cliente antes de la introducción del producto al sistema centralizado					
	8.2.9 Cada entrega de producto líquido tiene el certificado de calidad correspondiente					
	8.2.10 Número de lote					
	8.2.11 Sistema de monitoreo que garantice la disponibilidad permanente del producto					
62	8.3 Si la instalación del sistema criogénico fue realizada por un tercero verificar:					
	8.3.1 Si el personal tercerizado está capacitado					
	8.3.2 Existen registros de estos procesos					
	8.3.1 La empresa que contrata este servicio verifica que el sistema instalado cumple con normas y especificaciones reconocidas antes de introducir el gas medicinal al sistema centralizado					
	8.3.2 Existen registros de esta verificación					

OBSERVACIONES FINALES

PRODUCCION EN SITIO DE OXIGENO POR PROCESO DE TAMIZ MOLECULAR

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
63	9.1 El establecimiento hospitalario cuenta con un concentrador de oxígeno para uso en su sistema centralizado de gases medicinales					
65	9.2 El sistema de suministro de oxígeno está instalado de acuerdo con:					
	9.2.1 Normas de Buenas Prácticas de Fabricación					
68	9.3 Cuenta con un sistema primario de suministro					
68	9.4 Cuenta con un sistema secundario de suministro					
68	9.5 Cuenta con un sistema adecuado de reserva					
	9.6 Cada sistema primario y secundario cuenta con					
69	9.6.1 Un compresor (punto B, ver diagrama)					
	9.6.2 Un dispositivo de tamiz molecular (C)					
	9.6.3 Un analizador de oxígeno (D)					
70	9.7 Los componentes de los sistemas concentradores de oxígeno son compatibles con oxígeno 99% v/v y están libres de aceite, grasa y partículas sólidas					
71	9.8 Cada compresor cuenta con una conexión que le permite suministrar aire a otro dispositivo de tamiz molecular cuando falla o está en regeneración su propio tamiz molecular <i>ver diagrama</i>					
72	9.9 El sistema tiene un filtro tipo coalescente de 0.3 micrones de 99% de eficiencia posterior al dispositivo de tamiz molecular					
73	9.10 El suministro de reserva tiene una capacidad nominal igual o mayor a la capacidad nominal del sistema concentrador de oxígeno					
	9.10.1 El sistema de reserva es capaz de suministrar producto por mínimo 24 horas					
74	9.11 Cuando fallan los sistemas de suministro primario y secundario entra en operación el sistema de suministro de reserva automáticamente					
	9.11.1 Existen registros de este proceso					
	9.11.2 Se comprobó este proceso					
75	9.12 Existe una válvula anti-retorno en la línea de suministro del sistema concentrador de oxígeno (I)					
75	9.13 El sistema de reserva descarga producto a la red de distribución luego de la válvula anti-retorno					

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
76	9.14 Existe un sistema doble de regulación de presión (K) 9.14.1 La presión de suministro es de 50 psig 9.14.2 Existen válvulas de alivio para abrirse a 75 psig					

PRODUCCION EN SITIO DE OXIGENO POR PROCESO DE TAMIZ MOLECULAR

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
77	9.15 Existe un analizador de oxígeno para monitorear y registrar en forma continua la concentración del producto gaseoso (D) tiene una precisión de 91%					
78	9.16 Existe un sistema de análisis para el monitoreo y control de las impurezas establecidas para este tipo de producción (D)					
79	9.17 El sistema de control y monitoreo realiza cambio de operación automático en el evento de falla por presión o concentración: 9.17.1 De suministro primario a secundario en el evento de falla del suministro primario 9.17.2 De suministro secundario a suministro de reserva en el evento de falla del suministro secundario					
80	9.18 El sistema consta de un segundo analizador de oxígeno (J)					
81	9.18.1 Es independiente del primero 9.18.2 Monitorea y registra la concentración final del producto gaseoso 9.18.3 Tiene la misma precisión y características del primero					
84	9.19 El sistema concentrador de oxígeno llena el sistema de reserva (F) 9.20 El sistema de llenado de la reserva debe cumplir con: 9.20.1 Normas nacionales e internacionales vigentes y con los requerimientos para el llenado y empaque de gases medicinales (norma NTE INEN 2049, norma ISO 10083)					
85	9.20.2 Medios para suspender el llenado cuando se alcance la presión de llenado especificada					
86	9.20.3 Válvulas de alivio de sobrepresión					
82	9.20.4 El sistema de reserva se aísla automáticamente si la concentración de éste está por fuera de los límites especificados					
87	9.20.5 El manifold de alta presión resiste 1.5 veces la presión máxima de suministro					
87	9.20.6 Tiene válvula de alivio ajustada a 130% de la presión máxima de trabajo					
87	9.20.7 La capacidad de descarga de la válvula de alivio es equivalente a la descarga total de salida de los compresores del sistema concentrador de oxígeno					
88	9.21 No se llenan cilindros o envases de presión de 99% con un sistema concentrador de oxígeno					

PRODUCCION EN SITIO DE OXIGENO POR PROCESO DE TAMIZ MOLECULAR

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
83	9.22 El sistema cuenta con alarmas visuales y sonoras de operación y alarmas de emergencia (L)					
83	9.23 El sistema de alarmas indica: (L)					
	9.23.1 Un cambio del suministro primario al secundario					
	9.23.2 Que el sistema de reserva está en operación					
	9.23.3 Sistema secundario en operación					
	9.23.4 Falla en los equipos de monitoreo y control					
	9.23.5 Una presión en el sistema de reserva por debajo del 50% de su valor normal					
	9.23.6 La disminución de la concentración de oxígeno por debajo de sus especificaciones					
	9.23.7 Una presión de 45 psig en el sistema de distribución en la red de suministro					
89	9.24 El fabricante a entregado al cliente la siguiente información					
89	9.24.1 Capacidad nominal de la planta expresada en litros por minuto, corregida a condiciones estándares (0°C, 101,3 kpa)					
89	9.24.2 Instrucciones para instalación, uso y mantenimiento					
89	9.24.3 El rango de presión, humedad y temperatura del aire de entrada					
89	9.24.4 Condiciones de temperatura ambiente para la cual la planta está diseñada					
90	9.24.5 Certificación de que el sistema ha operado por un período de 72 horas con chequeos efectuados en todo el sistema					
91	9.25 El gas producido en el sistema concentrador de oxígeno cumple con las siguientes especificaciones:					
	9.25.1 Concentrador de oxígeno: 90% v/v a 96 % v/v, en balance predominante de argón y/o nitrógeno					
	9.25.2 Monóxido de carbono, máximo 5 mg/kg					
	9.25.3 Dióxido de carbono, máximo 300 mg/kg					
	9.25.4 Contaminación de partículas, máximo 0,5 ug/m3					
	9.25.5 Contaminación de hidrocarburos, máximo 0,5 mg/m3					
	9.25.6 Punto de rocío, máximo -40°C a presión atmosférica estándar					

OBSERVACIONES FINALES

		CUMPLE	NO CUMPLE	NO APLICA	Observaciones
A	Filtros bacteriológicos y de carbón activado				
B	Compresor de aire				
C	Dispositivo de tamiz molecular				
D	Sistema de control y monitoreo: analizador de oxígeno				
E	Filtro coalescente de 0,3 μ y 99% de eficiencia				
F	Sistema de reserva con sistema de llenado en cilindros				
G	Tanque pulmón de oxígeno (opcional)				
H	Sistema de reserva con capacidad nominal igual o mayor a la capacidad del concentrador de oxígeno (puede reemplazar a F)				
I	Válvula antirretorno				
J	Segundo analizador autónomo de oxígeno para control y monitoreo, con parada automática del sistema en caso de fallo o por producción fuera de especificaciones				
K	Sistema doble de regulación de presión				
L	Sistemas de alarmas visuales y sonoras				
M	Red de distribución al hospital				

LLENADO Y EMPAQUE

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
92	10.1 Se tiene procedimientos y controles adecuados que aseguren que los envases son llenados correctamente					
	10.1.1 Han sido validados					
	10.1.2 Se emplean habitualmente					
	10.1.3 Los envases están:					
	10.1.3.1 Debidamente ubicados					
	10.1.3.2 Identificados					
	10.1.3.3 Instalados convenientemente					
93	10.2 Las mangueras de acoplamiento conectores y válvulas son los adecuados y específicos de acuerdo con la norma NTE INEN 2049					
94	10.3 El sistema de llenado de oxígeno medicinal cumple con:					
	10.3.1 Estar identificado					
	10.3.2 Se usa materia prima que cumpla con especificaciones de calidad para uso medicinal					
	10.3.3 Cilindros aptos para uso medicinal					
	10.3.4 Contar con una válvula anti-retorno en la línea de suministro en la zona de oxígeno industrial					
	10.3.5 Disponer de materias primas e insumos					
95	10.4 Los cilindros de oxígeno medicinal se llenan de acuerdo con un procedimiento escrito					
95	10.5 Se efectúan controles durante el proceso de llenado y empaque, incluyen las siguientes operaciones					
	10.5.1 Evacuación del gas remanente por vacío (25 pulgadas de mercurio al nivel del mar)					
	10.5.2 Se verifica el calor de compresión en cada cilindro durante el llenado					
	10.5.3 Se realiza prueba de fugas					
	10.5.4 Se comprueba la presión final de llenado y se lleva un registro de este proceso					
96	10.6 Se tiene un registro de llenado que indique los siguientes datos					
	10.6.1 Nombre comercial					
	10.6.2 La fecha y la hora de las operaciones de llenado					
	10.6.3 Una referencia de la estación de llenado usada					
	10.6.4 Una referencia de los equipos usados					
	10.6.5 Nombre del gas					
	10.6.6 Desarrollo de las operaciones de prellenado					
	10.6.7 El número de serie de los envases que van a ser llenados					
	10.6.8 La cantidad de cilindros a ser llenados					

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
96	10.6.9 Las iniciales de los operadores para cada paso significativo					
	10.6.10 Los resultados de las pruebas de control de calidad					
	10.6.11 En los equipos de análisis se registra la fecha de la última calibración, la especificación del gas de referencia y los resultados de la calibración					
	10.6.12 Una muestra de la etiqueta que tenga impresa el número de lote					
	10.6.13 Registros de eventos inusuales					
	10.6.14 Firma de autorización para desviación en las instrucciones					
	10.6.15 Indicaciones de conformidad con la fecha y firma del ejecutor del proceso					
97	10.7 Cada envase es rotulado, con su respectiva etiqueta de identificación del producto					
97	10.8 En la etiqueta de identificación se encuentra la siguiente información:					
	10.8.1 Nombre comercial y/o genérico					
	10.8.2 Nombre del gas y fórmula química					
	10.8.3 Fórmula farmacéutica					
	10.8.4 Si el oxígeno medicinal es producido por la licuefacción del aire esta información debe constar en la etiqueta					
	10.8.5 Indicaciones, precauciones y advertencias de uso					
	10.8.6 Condiciones de almacenamiento					
	10.8.7 Pictogramas de seguridad					
	10.8.8 Números internacional de las Naciones Unidas para la identificación del producto					
	10.8.9 Nombre de la empresa productora					
	10.8.10 Nombre del farmacéutico responsable					
	10.8.11 País de origen					
98	10.9 Existe una etiqueta adicional adherida al envase que contiene el número de lote, fecha de llenado y fecha de expiración					
	10.9.1 Esta en lugar visible y en condiciones adecuadas					
99	10.10 Se retiran las etiquetas que corresponden a lotes anteriores					
	10.11 Se retiran las etiquetas de identificación deterioradas					
	10.12 Existen sellos de seguridad de las válvulas					
98	10.12.1 Garantizan la inviolabilidad del contenido					
10	10.13 El personal de llenado tiene conocimiento sobre sus funciones y responsabilidad					
51	10.14 Se comprueba que la línea esté completamente despejada para continuar con otro producto o lote					

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
116	10.15 Se lleva un registro del material sobrante					
116	10.16 Como se maneja el material sobrante de embalaje					
	10.16.1 Que no tiene número del lote, expiración y fecha de fabricación					
	10.16.2 Qué está con número de lote, expiración, fecha de fabricación u otra impresión					
	10.16.3 Se consolida al final del proceso, los materiales ocupados					
	10.16.4 Se registra esta operación					
	10.16.5 Son muestreados los materiales de empaque					
116	10.17 Tienen proveedores calificados					
116	10.18 Se asegura la idoneidad del material de llenado					
49	10.19 Los productos terminados, están:					
	10.19.1 Debidamente identificados					
	10.19.2 Convenientemente separados por presentación					
	10.19.3 Sometidos a cuarentena:					
	10.19.3.1 Física					
	10.19.3.2 Computarizada					
101	10.20 Producto terminado es liberado antes de su despacho					
113	10.21 Los cilindros de calibración:					
	10.21.1 Se encuentran funcionando					
	10.21.2 Existen registros de su uso					
96	10.22 Existen registros que indiquen:					
	10.22.1 Producto					
	10.22.2 Forma farmacéutica y concentración					
	10.22.3 Lote					
	10.22.4 Estado del producto (inspección, llenado, cuarentena, aprobado)					

OBSERVACIONES FINALES

CONTROL Y GARANTIA DE CALIDAD

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
101	11.1 Tiene la empresa un sistema de control y garantía de calidad					
101	11.2 Los gases medicinales se fabrican bajo un adecuado sistema de calidad					
5	11.3 El responsable es químico farmacéutico/bioquímico farmacéutico					
	11.3.1 Están definidas sus funciones y responsabilidad					

CONTROL Y GARANTIA DE CALIDAD

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
15	11.4 El sistema de control y garantía de calidad cumple las siguientes funciones:					
	11.4.1 Garantizar que el sistema de calidad funcione permanentemente					
	11.4.2 Aprobar/rechazar todos los productos, insumos, procedimientos, instalaciones y áreas según especificaciones					
	11.4.3 Acepta o rechaza las materias primas e insumos					
	11.4.4 Acepta o rechaza los lotes de productos terminados					
	11.4.5 Analiza y determina los criterios de aceptación o rechazo para los productos devueltos					
	11.4.6 Asegura la aplicación de un procedimiento para el retiro del producto del mercado					
	11.4.7 Asegura la realización de validaciones para los procedimientos analíticos y control de equipos					
	11.4.8 Asegura que los procesos que lo requieran sean validados y que se realice la calibración de los equipos de control					
	11.4.9 Asegurar las condiciones de almacenamiento					
	11.4.10 Informar a producción de anomalías en las operaciones					
101	11.5 Se cumple con las especificaciones de calidad para gases medicinales descritas en las normas técnicas ecuatorianas y en las farmacopeas reconocidas en el país Especificar					
103	11.6 El nivel de calidad del producto es controlado durante el proceso de fabricación					
25	11.7 Tiene el laboratorio de control de calidad los equipos adecuados para realizar todos los análisis pertinentes					
26	11.8 Son calibrados y validados todos los equipos y métodos analíticos					
104	11.9 Se considera un nuevo lote de producción a:					
	11.9.1 Un manifold o rampa de llenado en la que se realice una ininterrumpida secuencia de llenado					
	11.9.2 Cada cilindro, termo o envase criogénico llenado individualmente					
	11.9.3 Cada tanque de almacenamiento a ser usado como materia prima					
	11.9.4 Cada carga de producto al semitrailer					
107	11.10 La persona autorizada responsable por la liberación de lotes tiene un adecuado conocimiento y experiencia en gases medicinales					

CONTROL Y GARANTIA DE CALIDAD

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
106	11.11 Cada lote es analizado en identidad y concentración antes de su liberación y despacho					
109	11.12 Se analiza al menos un cilindro por cada lote					
110	11.13 El gas a granel que se usa como materia prima es aprobado antes de poder ser llenado					
111	11.14 El producto del semitrailer es analizado en identidad y pureza antes y después de ser llenado					
	11.14.1 Se emite el correspondiente certificado de análisis					
113	11.15 Los gases usados como patrones de calibración y/o ajuste de equipos, están identificados y tienen su respectivo certificado de análisis					
114 115	11.16 Los productos rechazados, se ventean o destruyen conforme a procedimientos escritos					
116	11.17 Los proveedores son calificados					
116	11.18 Los insumos tienen especificaciones técnicas definidas					
117	11.19 Los insumos son inspeccionados al ingreso a la planta, tanto en su integridad como en su identificación					
101	11.20 Se lleva registro de los cambios realizados al sistema de control de calidad					
101	11.21 El sistema de control y garantía de la calidad dispone de:					
	11.21.1 Especificaciones de materias primas y materiales de envase/empaque					
	11.21.2 Técnicas de control para materias primas y material de envase/empaque					
	11.21.3 Procedimientos para toma de muestras					
	11.21.4 Procedimientos para operaciones de control					
	11.21.5 Manuales y procedimientos para uso de aparatos y equipos					
	11.21.6 Registros de control:					
	11.21.6.1 Para materias primas					
	11.21.6.2 Para material de envase y empaque					
	11.21.6.3 Para productos en proceso					
	11.21.6.4 Para productos terminados					
	11.21.7 Programa y registro de calibración de equipos					
	11.21.8 Registro de proveedores					
	11.21.9 Procedimientos de validación					
	11.21.10 Procedimiento de atención a reclamos y devoluciones					
	11.21.11 Política/procedimiento para retiro de productos					
	11.22 Posee un sistema de cuarentena/aprobación/ rechazo					
	11.23 Los documentos de trabajo están archivados					
	11.24 Los registros primarios están numerados					
	11.25 Existen registros de resultados de análisis sucesivos de cada:					
	11.25.1 Materia prima					

CONTROL Y GARANTIA DE CALIDAD

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
101	11.25.2 Producto terminado					
	11.26 Se conservan los protocolos y documentos de control debidamente archivados					
	11.27 Son adecuados los locales destinados a realizar los controles					
	11.28 Los equipos poseen:					
	11.28.1 Manuales técnicos					
	11.28.2 Fichas con referencias de características técnicas					
	11.28.3 Instrucciones para su uso y mantenimiento					
	11.28.4 Registro de calibración/mantenimiento					
	11.29 Los gases patrones o estándar están:					
	11.29.1 Debidamente ubicados					
	11.29.2 Convenientemente rotulados					
	11.29.3 Almacenados debidamente					

OBSERVACIONES FINALES

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
118	13.1 Existen procedimientos escritos para el almacenamiento de los productos					
	13.1.1 Para las condiciones de almacenamiento de materias primas y productos terminados					
119	13.2 Las áreas de almacenamientos permiten:					
	13.2.1 Una separación entre los gases medicinales e industriales					
	13.2.2 Separación entre gases medicinales en sus diferentes etapas					
	13.2.3 Se aplica el sistema FIFO					
120	13.3 Están las áreas correctamente identificadas					
121	13.4 En el almacenamiento los cilindros están protegidos del deterioro externo					
122	13.5 Los cilindros no son expuestos a temperaturas superiores a 52°C					
123	13.6 Las áreas de almacenamiento tienen dimensiones apropiadas para el fin al que se destinan					
	13.6.1 Están limpias, ordenadas, ventiladas y libres de materiales combustibles					
	13.6.2 Permiten una rotación ordenada de los inventarios					

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
124	13.7 Existe una área para la disposición y manejo de producto devueltos					
125	13.8 Existen mecanismos para evitar la presencia de insectos, roedores u otros agentes externos					
126	13.9 Los pisos, paredes y techos, son de material resistente, de fácil limpieza y mantenidos en buenas condiciones					
	13.10 Existen áreas apropiadas para almacenamiento de:					
	13.10.1 Materias primas					
	13.10.2 Insumos y materiales de empaque					
	13.10.3 Clasificación de envases vacíos					
	13.10.4 Envases vacíos aptos para el llenado					
	13.10.5 Productos terminados aprobados					
129	13.11 Los insumos y materiales de empaque permanecen en cuarentena, identificados hasta ser aprobados					
130	13.12 Todo insumo, material de empaque y producto terminado es despachado según FIFO					
	13.13 El sitio de almacenamiento es de un distribuidor					
131	13.13.1 Cumple con todas las especificaciones de almacenamiento establecidas					
127	13.14 Existe un área específica para el muestreo de los materiales de bodega					
129	13.15 Tiene condiciones ambientales apropiadas que garanticen la calidad de los productos					
127	13.16 El encargado de bodega tiene procedimientos escritos del área					
	13.17 Tiene áreas especiales para almacenar					
	13.17.1 Devoluciones					
	13.17.2 Etiquetas					
	13.17.3 Sustancias inflamables					
118	13.18 Existe un procedimiento que garantice el sistema FIFO					
132	13.19 Existen en los camiones de distribución espacios definidos y separados para productos medicinales					
132	13.19.1 El almacenamiento en los camiones permite segregación cilindros llenos y vacíos					
133	13.20 Es transportado el gas medicinal y el gas industrial en el mismo semitrailer					
133	13.20.1 El semitrailer tiene un sistema antiretorno que garantiza la calidad del producto					
	13.21 Existe un procedimiento para habilitar un semitrailer de un gas a otro gas medicinal					
	13.21.1 Se registra					
	13.21.2 Se verificó					
135	13.22 Se protege los cilindros de gases medicinales durante su transporte					
	13.23 Es el camión de distribución de un distribuidor					
136	13.23.1 Cumple con todas las especificaciones establecidas					

OBSERVACIONES FINALES

DOCUMENTACION

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
137	14.1 Los documentos son parte del sistema de calidad					
138	14.2 Los documentos que se utilizan:					
	14.2.1 Dan instrucciones precisas					
	14.2.2 Informan sobre el desarrollo de las operaciones					
	14.2.3 Registran las actividades realizadas, fechas, nombres y firmas de responsabilidad					
	14.2.4 No contienen enmiendas ni observaciones					
	14.2.5 Aseguran su reproducción sin riesgo					
139	14.2.6 Están vigentes					
	14.3 Los documentos del sistemas de calidad impresos contienen:					
	14.3.1 Original y copias controladas					
	14.3.2 Título que resume el objeto del documento					
	14.3.3 Formato y presentación de uso fácil, legible y vigente					
	14.3.4 Indicaciones claras, precisas, comprensibles					
140	14.3.5 Registros con espacios suficientes y definidos					
	14.4 Se evita la existencia de documentos de ediciones anteriores					
141	14.5 Existe un procedimiento para corrección de errores en registros y modificaciones:					
	14.5.1 Es adecuado					
	14.5.2 Se cumple					
142	14.6 Se dispone de los siguientes documentos:					
	14.6.1 Registros/aprobación de materia prima, insumos y material de empaque					
	14.6.2 Inspección de envases vacíos antes del llenado					
	14.6.3 Controles de producción y llenado					
	14.6.4 Análisis por lotes					
	14.6.5 Certificados de análisis por lotes					
	14.6.6 Calibración de equipos					
	14.6.7 Certificados de gases de calibración					
	14.6.8 Récord o historia de elaboración del lote					
	14.6.9 Aprobación o rechazo del lote					
	14.6.10 Cambios de productos en semitrailers					
	14.6.11 Devolución de producto					
143	14.6.12 Limpieza y mantenimiento de áreas/equipos/envases					
	14.7 Los documentos relacionados con la fabricación y el envase de un lote se archivan por un período igual a su fecha de vencimiento					
144						

DOCUMENTACION

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
145	14.8 Existe un récord de elaboración por cada lote producido y envasado					
	14.8.1 Es revisado por control de calidad					
146	14.9 Los procedimientos de operación / limpieza / calibración y mantenimiento de equipos, incluye la siguiente información					
	14.9.1 Nombre del equipo e instrumento					
	14.9.2 Planos esquemáticos					
	14.9.3 Instrucciones claras y precisas					
	14.9.4 Programa de verificación, calibración, mantenimiento y limpieza					
	14.9.5 Validación					
137	14.10 Existen responsables por el archivo de documentos					
140	14.11 Son adecuadas las medidas para la anulación de documentos					
141	14.12 Las informaciones manuscritas observadas son legibles e indelebiles					

OBSERVACIONES FINALES

QUEJAS Y RECLAMOS

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
148	15.1 Está designada una persona o departamento responsable de recibir/direccionar/gestionar y registrar toda queja o reclamo					
149	15.2 Toda queja y reclamo relacionada con productos defectuosos se examina y gestiona de acuerdo con procedimientos escritos					
150	15.3 Cuenta con registros por cada reclamo					
150	15.4 Los registros de reclamos tienen la siguiente información:					
	15.4.1 Naturaleza del reclamo					
	15.4.2 Nombre del producto					
	15.4.3 Procedencia del reclamo					
	15.4.4 Resultados de la investigación efectuada					
	15.4.5 Medidas adoptadas y acciones correctivas					
	15.4.6 Observaciones					
151	15.5 Los gases medicinales objeto del reclamo son identificados y colocados en cuarentena					
	15.5.1 En el registro del reclamo y en el récord de elaboración del lote se indica el destino del producto					
152	15.6 Existe un procedimiento para el retiro de producto del mercado					
	15.6.1 En el procedimiento se establece que se debe informar el retiro a la autoridad de salud competente					
153	15.7 Los registros de quejas y reclamos son revisados periódicamente					

OBSERVACIONES FINALES

AUDITORIAS DE CALIDAD

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
154	16.1 La empresa cuenta con un equipo de auditoría interna formado por personas calificadas					
	16.1.1 Conocen de buenas prácticas de fabricación					
155	16.2 Existe un plan de auditorías internas					
	16.2.1 Existe un procedimiento escrito para realizarlas					
	16.2.2 Existe un plan de seguimiento que implemente acciones correctivas y preventivas					
156	16.3 Existen informes de auditorías internas, que incluyan:					
	16.3.1 Resultados					
	16.3.2 Conclusiones					
	16.3.3 Medidas correctivas y preventivas					
157	16.4 La autoridad de salud ha realizado auditorías externas a la empresa					
	FECHA ULTIMA AUDITORIA					

OBSERVACIONES FINALES

INFORMATICA

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
158	12.1 Tiene computarizados los procesos de:					
	12.1.1 Planeamiento de la producción					
	12.1.2 Gestión de stocks					
	12.1.2.1 Materias primas					
	12.1.2.2 Material de envase					
	12.1.2.3 Producto en proceso					
	12.1.2.4 Producto terminado					
159	12.1.2.5 Distribución de producto					
160	12.1.2.5.1 Registran la cantidad enviada					
	12.1.2.5.2 Registran el número de lote					
	12.1.2.6 Devoluciones/reclamos					
	12.1.2.7 Producción					
	12.1.2.8 Historia del lote					
	12.1.2.9 Control de calidad					
	12.1.2.10 Resultados de análisis					
161	12.2 Existen respaldos de toda la información procesada por computadora					
	12.2.1 Están convenientemente almacenados					
	12.2.2 La clave de acceso es conocida por personal especializado					

INFORMATICA

Art.	Punto a auditar	A	B	C	NA	Observaciones
161	12.3 Para los casos de emergencia, existe un plan de contingencia					
162	12.4 El procedimiento establecido es seguro y confiable					
163	12.5 La información que procesa se encuentra protegida del personal no autorizado					
	12.6 Los usuarios del sistema					
163	12.6.1 Ingresan con un código personal					
	12.6.2 Tienen acceso solamente al área de su competencia					
161	12.7 El sistema está protegido contra fallas en la red eléctrica					
	12.8 Los programas de producción y entrega:					
	12.8.1 Ingresan al sistema de informática					
158	12.8.2 Son comunicados mediante este sistema a los diferentes departamentos y personal					
	12.8.3 Los cambios en los planes son comunicados a tiempo					
158	12.9 Inventarios y existencias están constantemente actualizados					
159	12.10 Existen suficientes y adecuados equipos e instalaciones para llevar a cabo los procesos computarizados					
	12.10.1 Están correctamente instalados					
	12.10.2 Cerca del sitio de uso					

OBSERVACIONES FINALES

MA/. GGS/. ZN/.
2003-11-28

**EL GOBIERNO MUNICIPAL DEL
CANTON LORETO**

Considerando:

Que la Constitución Política de la República del Ecuador en su artículo 42 y siguientes prevé la posibilidad de acceso permanente e ininterrumpido a los servicios de salud, bajo los principios de equidad, universalidad, solidaridad, calidad y eficiencia, a través del Sistema Nacional de Salud, que funcionará de manera descentralizada, desconcentrada y participativa;

Que es finalidad de la reforma estructural de salud en Ecuador, obtener equidad en la cobertura y el acceso a los servicios de salud de todos los ecuatorianos, lo cual demanda el desarrollo de políticas específicas, estrategias programáticas, organizativas y de participación, así como planes de acción que resuelvan operativamente los problemas de salud y de nivel de vida de los habitantes;

Que para cumplir con los objetivos propuestos, la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud, en su artículo 14 establece la creación de los consejos de Salud como organismos de representación, coordinación, concertación sectorial y articulación interinstitucional;