

INFORME TÉCNICO

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

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

ARCSA-INF-DTNS-2025-029

Fecha de Elaboración: 17/10/2025



Índice

1. Datos Generales.....	3
2. Definición del problema	3
3. Definición de objetivos.....	6
4. Identificación de posibles alternativas de solución	6
5. Análisis y valoración de impactos	7
6. Comparación y selección de alternativas	8
7. Implementación y evaluación de la alternativa seleccionada.....	11
8. Consulta pública en el AIR.....	13
9. Anexos	36
10. Firmas de Responsabilidad	48

1. Datos Generales

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

2. Definición del problema

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

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

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

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

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

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

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 5 de 48

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

Fuente: Elaboración propia.

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

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

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

3. Definición de objetivos

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

Finalmente, con esta intervención la ARCSA espera:

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

4. Identificación de posibles alternativas de solución

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

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

5. Análisis y valoración de impactos

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

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

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

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

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

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

1. ¿La implementación de la opción regulatoria implica más actividades obligatorias a realizar por parte del regulado?
2. ¿La implementación de la opción regulatoria le permitirá al laboratorio farmacéutico nacional de gases medicinales competir con laboratorios farmacéuticos de gases medicinales extranjeros, al armonizarse con estándares internacionales?

3. ¿La opción de “mantener el Statu Quo” emplea como referencia a las normas técnicas ecuatorianas vigentes?
4. ¿La opción de “mantener el Statu Quo” establece directrices de buenas prácticas de manufactura que estén armonizadas con estándares internacionales?

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

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

6. Comparación y selección de alternativas

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

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

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

Tabla 2. Valores de matriz de comparación pareada

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

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

a) Comparación por pares – criterios

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

Tabla 3. Comparación por pares – criterios

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

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

Tabla 4. Matriz de Comparación de opciones – Criterio Legal

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

Tabla 5. Matriz de Comparación de opciones – Criterio Administrativo

Matriz de Comparación de opciones – Criterio Administrativo			
Criterio	Alternativa	Mantener el Statu Quo (no acción)	Emisión de nuevos marcos legales
ADMINISTRATIVO	Mantener el Statu Quo (no acción)	1	1/9

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO	Página 10 de 48
---	-----------------

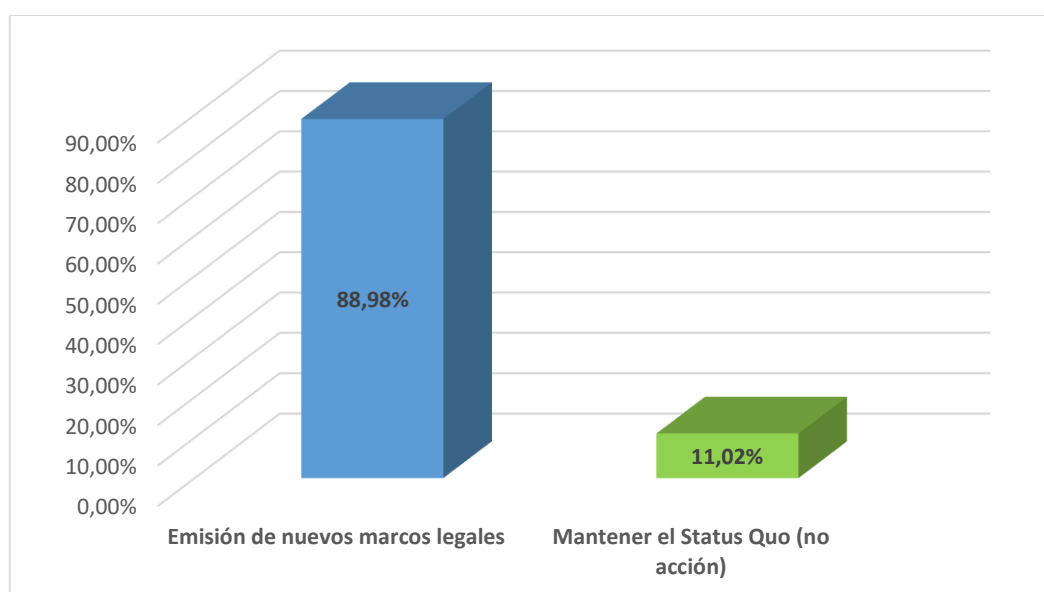
	Emisión de nuevos marcos legales	9	1
TOTALES		10	1,1111

Tabla 6. Matriz de Comparación de opciones – Criterio Social

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

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

Gráfico 1. Resultados del AHP



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

b) Conclusiones AHP

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

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

7. Implementación y evaluación de la alternativa seleccionada

a) Mecanismos de implementación

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

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

b) Cronograma de implementación

Tabla 7. Cronograma de implementación

Nro.	Actividad	Ago. 2025	Sept. 2025	Oct. 2025	Nov. 2025	Dic. 2025	Ene. 2026	Jul. 2026
1	Consulta pública del proyecto normativo y de la	X	X					

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO	Página 12 de 48
---	-----------------

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

c) Indicadores de evaluación

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

Tabla 8. Indicadores de Seguimiento

Indicador	Forma de Medición	Metas	Medios de verificación
Tiempo de atención de solicitudes del proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales	Tiempo de atención de solicitudes en el periodo 2025 versus el Tiempo de atención de solicitudes en el periodo 2027	Reducir el tiempo promedio de atención de solicitudes del proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales	Reportes que emita la Dirección de Técnica de Buenas Prácticas y Permisos, o quien ejerza sus competencias
Número de laboratorios farmacéuticos certificados bajo las	Registro de laboratorios farmacéuticos certificados bajo el	Lograr que el 100% de los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales cuenten con certificación BPM armonizada en un	Base de datos de los laboratorios farmacéuticos

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 13 de
48

directrices armonizadas	esquema armonizado	plazo de 6 años, contados a partir de la entrada en vigencia del nuevo proyecto normativo	de gases medicinales
----------------------------	-----------------------	--	-------------------------

8. Consulta pública en el AIR

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

a) Periodo de consulta

La consulta pública del proyecto “*Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para las Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales*” y de la propuesta de “*Análisis de Impacto Regulatorio relacionado al riesgo en la salud pública por la comercialización de gases medicinales que no cumplan las Buenas Prácticas de Manufactura, afectando la disponibilidad de gases medicinales de calidad*”, se llevó a cabo desde el 21 de agosto al 18 de septiembre de 2025.

b) Participantes consultados

Se realizó la socialización del proyecto normativo y de la propuesta de análisis de impacto regulatorio con los siguientes participantes:

- Ministerio de Salud Pública, específicamente con el Viceministerio de Gobernanza, la Dirección Nacional de Calidad, Seguridad del Paciente y Control Sanitario, la Dirección Nacional de Políticas Normatividad y Modelamiento de Salud, la Dirección Nacional de Articulación de la red Pública y Complementaria, la Dirección Nacional de Abastecimiento de Medicamentos, Dispositivos Médicos y Otros Bienes Estratégicos en Salud, la Dirección Nacional de Atención Integral en Salud, la Dirección Nacional de Promoción de la Salud, la Dirección Nacional de Regulación de Medicamentos y Dispositivos Médicos, y la Dirección de Asesoría Jurídica;
- Subsecretaría de la Calidad del Ministerio de Producción Comercio Exterior Inversiones y Pesca (MPCEIP);
- Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada (ACESS), específicamente con la Dirección Técnica de Vigilancia y Control y la Dirección Técnica de Regulación para el Aseguramiento de la Calidad;
- Representantes legales de laboratorios farmacéuticos de gases medicinales;
- Titulares del Registro Sanitario de gases medicinales; y,

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 14 de
48

- Población en general.

c) Mecanismos y medios de consulta pública utilizados

- Página institucional y redes sociales oficiales de la ARCSA;
- Sistema de Gestión Documental – Quipux; y,
- Correo institucional.

d) Resultados que contengan la sistematización de los aportes o comentarios considerados y no considerados durante la consulta, así como las justificaciones respectivas

Tabla 9. Resultados de los aportes o comentarios recibidos durante la consulta pública

Observación	Propuesta	Comentario de ARCSA
Art. 2 segundo párrafo: Se excluyen del ámbito de aplicación de la presente normativa los gases medicinales de fabricación no industrial, preparados ocasionalmente en una institución hospitalaria o en el hogar, para uso personal.	Se sugiere incluir en el Artículo 2, el texto en azul: Se excluyen del ámbito de aplicación de la presente normativa los gases medicinales de fabricación no industrial, mediante dispositivos médicos como los concentradores portátiles y otros equipos de uso individual, utilizados ocasionalmente en instituciones de salud públicos o privados, o en el hogar para uso personal . En caso de que el Hospital o instituciones de salud pública o privada cuente con un sistema el cual produce Aire enriquecido con Oxígeno, este debe ser inspeccionada por la autoridad reguladora (ARCSA-ACCESS) y velar por el cumplimiento de lo que exige el presente reglamento, las especificaciones de calidad según la Farmacopeas oficiales o normas técnicas aceptadas internacionalmente sobre este tipo de equipos, para la emisión de los permisos de funcionamiento correspondientes.	Se mejora la redacción para aclarar los establecimientos que deben obtener la certificación de BPM, así como a qué establecimientos se excluyen del ámbito de aplicación. Se propone adicionalmente incluir una Disposición General en la cual se indique que los establecimientos de salud que produzcan gases medicinales con fines de comercialización a otros establecimientos, deben cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura conforme los lineamientos establecidos en la presente normativa. El gas medicinal destinado a su comercialización debe contar previamente con el correspondiente registro sanitario.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 15 de
48

<p>Art. 7: Los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales nacionales que se instalen por primera vez, deben obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, previo a la obtención del permiso de funcionamiento; para lo cual deben recopilar, con un tiempo mínimo de seis (6) meses, los registros y demás documentación que evidencien la implementación de las normas de calidad durante el proceso de fabricación de los lotes pilotos.</p>	<p>Se sugiere añadir al texto del Art. 7 el siguiente párrafo:</p> <p>Los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales nacionales que se instalen por primera vez, deben obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, previo a la obtención del permiso de funcionamiento; para lo cual deben recopilar, con un tiempo mínimo de seis (6) meses, los registros y demás documentación que evidencien la implementación de las normas de calidad durante el proceso de fabricación de los lotes pilotos.</p> <p>En caso de que el laboratorio farmacéutico de gases medicinales ya cuente con una o varias Planta de Producción de Gases Medicinales con BPM y Permisos de Funcionamiento vigentes, e instalen otra planta, podrán presentar de manera inmediata, los registros y demás documentación que posee de normas de calidad del laboratorio farmacéutico, para el proceso de fabricación de los lotes pilotos de la nueva Planta.</p>	<p>No se acoge observación, se toma en consideración el tiempo mínimo propuesto en la Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Farmacéuticos".</p>
<p>Art. 8: Los roles de jefe de producción, jefe de control de calidad y jefe de aseguramiento de la calidad deben ser desempeñados por trabajadores diferentes. El jefe de aseguramiento de la calidad puede ser el mismo de control de calidad siempre y cuando en el establecimiento no exista otro QF.</p>	<p>Se sugiere incluir en el Artículo 8, el texto en azul:</p> <p>Los roles de jefe de producción, jefe de control de calidad y jefe de aseguramiento de la calidad deben ser desempeñados por trabajadores diferentes. El jefe de aseguramiento de la calidad puede ser el mismo de control de calidad siempre y cuando en el establecimiento no exista otro QF, es decir que en Plantas donde exista un solo QF, éste puede desempeñar los dos roles, como Jefe de Control de Calidad y de Aseguramiento de Calidad.</p>	<p>No se acoge, la propuesta inicial de redacción indica que el Director Técnico del establecimiento podrá a su vez desempeñar el papel del Jefe de aseguramiento de calidad, no que el Jefe de control de calidad sea el mismo jefe de aseguramiento de calidad, en virtud que la misma propuesta establece que deben ser trabajadores distintos.</p>

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 16 de
48

<p>Art.10: c. Debe estar vigente y especificar el tiempo de contratación del servicio, el cual no podrá ser mayor al tiempo de vigencia del certificado de Buenas Prácticas del establecimiento que brindará los servicios. El tiempo de contratación del servicio corresponderá al tiempo de vigencia de la notificación de la contratación de servicios. Para los contratos que declaren tiempo de vigencia indefinido, la vigencia de la notificación de la contratación de servicios será el mismo tiempo de vigencia del certificado de Buenas Prácticas otorgado por la ARCSA al establecimiento que brindará el servicio. Vencida la vigencia de la contratación de servicios, el representante legal del establecimiento debe realizar una nueva notificación de prestación de servicios;</p>	<p>Se sugiere modificar en el Artículo 10, el texto en azul:</p> <p>c. Debe estar vigente y especificar el tiempo de contratación del servicio, el Establecimiento que brinde los servicios tiene la obligación de mantener vigente el certificado de Buenas Prácticas durante todo el tiempo que dure el contrato o las ordenes de servicio emitidas por la entidad Contratante.</p>	<p>Se acoge parcialmente la observación, se mejora la redacción enfatizando que el requisito es que el contrato esté vigente y especifique el tiempo de contratación del servicio.</p>
<p>Art. 45: Si durante el proceso de auditorías de seguimiento se identifica un "no cumplimiento" que técnicamente afecte directamente la calidad del producto, se detallará en el acta y se pondrá en conocimiento del representante legal o su delegado, y del director técnico del establecimiento. La ARCSA a través de la Coordinación Zonal correspondiente iniciará el debido proceso administrativo sancionatorio, de conformidad con la Ley Orgánica de Salud y demás normativa aplicable, para la suspensión total o parcial de la certificación de BPM. Definir los criterios que podrían afectar a la calidad del producto. No debe ir directamente la sanción de suspensión del certificado.</p>	<p>Se sugiere incluir / modificar en el Artículo 45, el texto en azul: Si durante el proceso de auditorías de seguimiento se identifica un "no cumplimiento" que técnicamente afecte directamente la calidad del producto y que tenga el potencial de causar daño al paciente, y que esto sea demostrable, se detallará en el acta y se pondrá en conocimiento del representante legal o su delegado, y del director técnico del establecimiento. La ARCSA solicitará las medidas correctivas pertinentes y al término de 3 días, se deberá presentar las evidencias donde se demuestre que la afectación a la calidad del producto ha sido solventada, caso contrario la ARCSA a través de la Coordinación Zonal podrá ejecutar las acciones pertinentes como iniciar el debido proceso administrativo sancionatorio, de conformidad con la Ley Orgánica de Salud y demás normativa aplicable, para la suspensión total o parcial de la certificación de BPM. Durante este tiempo, el establecimiento no podrá comercializar el producto con el problema de calidad que tiene el potencial de causar daño al paciente, hasta que la ARCSA verifique que el problema de calidad fue solventado.</p>	<p>Se mejora la redacción del articulado y se incluye la clasificación de los "no cumplimientos" en base a un análisis de riesgo en "crítico, mayor u otro".</p>

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 17 de
48

Disposiciones Generales	<p>Se sugiere incluir la siguiente Disposición General, el texto en azul:</p> <p>Está prohibido el llenado de cilindros de gases medicinales en instalaciones de Hospitales, instituciones de salud públicos o privados, de manera directa o a través de tercero, sin que se cumplan con lo dispuesto en la norma NTE INEN ISO 10083 y el ítem 15.48 del Anexo I del presente reglamento.</p>	No se acoge observación, en el proyecto normativo se establece los establecimientos que pueden producir un gas medicinal, las condiciones que deben de cumplir para hacerlo, así como el requisito de obtener el registro sanitario del gas medicinal en caso de que el mismo vaya a comercializarse. Se prioriza el empleo de un lenguaje "positivo", más que prohibitivo.
Ítem 5.5: Las responsabilidades encargadas no deben ser tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad.	<p>Se sugiere incluir / modificar en el Anexo I ítem 5.5, el texto en azul:</p> <p>Las responsabilidades encargadas no deben ser tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad, de acuerdo a las políticas y normas de Calidad propias del laboratorio farmacéutico y estarán definidas en el Manual de Funciones del personal.</p>	Se acoge observación.
Ítem 5.11: El personal obrero contratado como requisito mínimo debe tener por lo menos un grado de instrucción mínima.	<p>Se sugiere incluir / modificar en el Anexo I ítem 5.11, el texto en azul:</p> <p>El personal obrero o de operaciones contratado como requisito mínimo debe tener instrucción y/o experiencia que demuestre sus competencias acorde con sus responsabilidades, lo cual debe ser definido por el establecimiento farmacéutico y descrito en el Manual de Funciones del personal.</p>	Se acoge la observación, se elimina el numeral 5.11 y se mejora la redacción del numeral 5.1: El personal involucrado en la fabricación, control, certificación o liberación de un lote, almacenamiento y distribución de gases medicinales debe poseer calificaciones y experiencia práctica adecuada para las funciones requeridas. Adicionalmente se incluye la definición de "personal calificado".
Ítem 5.12: Todo el personal de la empresa, debe tener vigente el certificado de salud expedido por autoridad competente.	<p>Se sugiere incluir / modificar en el Anexo I ítem 5.12, el texto en azul:</p> <p>Todo el personal de la empresa, debe tener vigente el certificado de salud expedido por el médico ocupacional y en caso de no contar con este servicio, deberá ser emitida por autoridad competente, demostrando la veracidad del documento con los exámenes ocupacionales respectivos.</p>	Se mejora redacción del articulado empleando de referencia la guía de BPM de PICs, la propuesta es: 5.12. Todo el personal debe someterse a un examen médico al momento de su contratación. Es responsabilidad del fabricante garantizar que existan instituciones que garanticen las condiciones de salud que puedan tener un impacto sobre la calidad de los productos se pongan en su conocimiento. Tras el primer examen médico, se deben realizar exámenes cuando sea necesario para el trabajo y la salud personal.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 18 de
48

Ítem 5.22 literal b: Participación en el desarrollo del manual de calidad de la compañía	Se sugiere modificar en el Anexo I ítem 5.22 literal b, el texto en azul: Participación en el desarrollo de los Procedimientos de Calidad de la compañía	Se acoge parcialmente, se indica: manual de calidad o documento equivalente.
11.9: En el diseño del área de control de calidad debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados, prevención de vapores y ventilación. El suministro de aire de las áreas de control de calidad debe ser separado de áreas de producción. Debe haber unidades manejadoras de aire separadas.	Se sugiere modificar en el Anexo I ítem 11.9, el texto en azul: En el diseño del área de control de calidad debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados, prevención de acumulación de gases o vapores y de ser necesario, sistema de ventilación cuya toma del suministro de aire, debe ser separada de las áreas que puedan generar contaminación dentro del área de control de calidad.	Se acoge parcialmente la observación, se mejora la redacción del articulado.
12.12: 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.	Se sugiere modificar en el Anexo I ítem 12.12, el texto en azul: Antes de la puesta en marcha de líneas de abastecimiento en instalaciones nuevas, se debe realizar barridos con gas inerte para eliminar cualquier tipo de impurezas o partículas que se encuentren en las tuberías. Esta se realizará de acuerdo con lo que indica la NFPA 99, incluyendo pruebas de presión para verificar la capacidad mecánica de las líneas.	Se acoge parcialmente la observación, se mejora la redacción del numeral indicando la necesidad de efectuar un barrido con gas inerte, a fin de eliminar impurezas, humedad, partículas o residuos que puedan encontrarse en las tuberías, de conformidad con las disposiciones establecidas en la normativa nacional vigente y en estándares internacionales aplicables.
12.13: Para garantizar la estanqueidad de las tuberías se realizarán pruebas periódicas de hermeticidad en las líneas de abastecimiento.	Se sugiere modificar en el Anexo I ítem 12.13, el texto en azul: Para garantizar la estanqueidad de las tuberías se realizarán pruebas periódicas de hermeticidad en las líneas de abastecimiento, las cuales cumplirán con lo mencionado en la NFPA 99. La periodicidad será definida por el laboratorio fabricante y presentará los soportes respectivos.	Se mejora redacción empleando como referencia la guía de BPM de la ANMAT - Anexo 14 (ANMAT-MED-BPF).
15.12: Se deben mantener registros de cada lote de gas transferido a camiones cisternas. Estos registros deben incluir información pertinente, según corresponda, como la siguiente: L. Una muestra de la etiqueta de lote	Se sugiere incluir / modificar en el Anexo I encabezado ítem 15.12 y en el punto L, el texto en azul: Se deben mantener registros de cada lote, de gas transferido a camiones cisternas. Estos registros como, Certificados de Calidad / Conformidad y otros documentos de soporte operacionales o del sistema de calidad, deben incluir información pertinente, según corresponda, como la siguiente: A...B...L. Muestra de los Certificados de Calidad / Conformidad emitidos M....N....	Se acoge parcialmente la observación, se incluye la frase "según corresponda", considerando que este numeral consta en el informe 56 de la OMS

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 19 de
48

15.16: Las mangueras de transferencia utilizadas para llenar tanques y camiones cisternas deben estar equipadas con conexiones específicas para cada producto. Se debe controlar adecuadamente el uso de adaptadores que permitan la conexión de tanques y camiones cisternas no destinados a los mismos gases.	<p>Se sugiere modificar en el Anexo I ítem 15.16, el texto en azul:</p> <p>Las mangueras de transferencia utilizadas para llenar tanques y camiones cisternas deben estar equipadas con conexiones específicas para cada producto. Se prohíbe el uso de adaptadores para la conexión de tanques y camiones cisterna destinados a otros gases, todas las tomas de los camiones cisterna deben ser específicos, compatibles y cumplir con las especificaciones para el tipo de producto a cargar o descargar.</p>	Considerando que el empleo de adaptadores adecuadamente controlados, está enmarcado en el informe 56 de la OMS, en la guía de BPM de ANMAT, de ANVISA y de AEMPS, se mejora la redacción del numeral enfatizando que el empleo de adaptadores será en casos excepcionales debidamente justificados.
15.33: Tras el llenado, las válvulas de cilindros deben estar equipadas con tapas para proteger las salidas de la contaminación	<p>Se sugiere incluir en el Anexo I ítem 15.33, el texto en azul:</p> <p>Tras el llenado, las válvulas de cilindros deben estar equipadas con tapas o sellos de seguridad para proteger las salidas de la contaminación y garantizar que el envase es despachado con su capacidad total.</p>	Se acoge parcialmente, se indica: Tras el llenado, las válvulas de los cilindros deben estar equipadas con elementos que protejan las salidas de la contaminación.
<p>Producción en sitio de oxígeno por proceso de tamiz molecular</p> <p>El propósito de esta sección 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.</p>	<p>Se sugiere cambiar en el Anexo I en todos los ítems de Producción en sitio de oxígeno por proceso de tamiz molecular, el texto en azul:</p> <p>Producción en sitio de aire enriquecido por proceso de tamiz molecular</p> <p>El propósito de esta sección 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.</p>	Se evaluará la pertinencia de mantener o no esta sección en el proyecto normativo considerando que el mismo corresponde a las BPM para gases medicinales en general y las especificaciones de cada uno de los gases medicinales se describen en farmacopeas oficiales, en normas INEN y/o en estándares internacionales. Cabe mencionar que la norma ISO 7396-1:2016 sustituye a la Norma ISO 10083:2006, y el término de "aire enriquecido con oxígeno" ya no es empleado.
15.47. 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.	<p>Se sugiere cambiar en el Anexo I ítem 15.47, el texto en azul:</p> <p>15.47. El sistema de suministro de aire enriquecido con 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.</p>	

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 20 de
48

<p>15.48: 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 manufactura mínimos para la operación, estándares de calidad, disponibilidad, pureza y control de impurezas, descritos en este anexo y en la NTE INEN-ISO 10083.</p>	<p>Se sugiere incluir en el Anexo I ítem 15.48, el texto en azul:</p> <p>El aire enriquecido con 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 manufactura mínimos para la operación, estándares de calidad, disponibilidad, pureza y control de impurezas, descritos en este anexo y en la NTE INEN - ISO 10083, así como obtener el Registro Sanitario para medicamento gaseoso. Los sistemas PSA que sean instalados en Hospitales e Instituciones de salud públicos y privados deben cumplir con lo mencionado en este anexo y en la NTE INEN-ISO 10083, y también deberán ser inspeccionados por las autoridades sanitarias competentes, el ACESS en compañía con el ARCSA para la emisión del permiso de funcionamiento de la institución de Salud.</p> <p>El propósito principal de una PSA el suministro aire enriquecido con oxígeno al sistema de distribución de tuberías de gas medicinal, no está considerado para el llenado y comercialización de aire enriquecido con oxígeno.</p>	
<p>15.71: No deben llenarse cilindros o envases de presión de oxígeno 99% con un sistema concentrador de oxígeno.</p>	<p>Se sugiere incluir / modificar en el Anexo I ítem 15.71, con el texto en azul: Se Prohíbe llenar cilindros o envases de presión de oxígeno 99% con un sistema concentrador de oxígeno. Se prohíbe a los Hospitales o Instituciones de Salud Público o Privados el llenado de cilindros con aire enriquecido con oxígeno, de manera directa o a través de terceros, sin que se cumpla con lo dispuesto en la norma NTE INEN SO 10083, NTE INEN-ISO 18119 y el ítem 15.48 del Anexo I del presente reglamento.</p> <p>Los envases llenos con aire enriquecido con oxígeno proveniente de una PSA deben ser etiquetados con el nombre del producto como: "Aire enriquecido con Oxígeno" y serán utilizados exclusivamente para autoconsumo. Se Prohíbe la comercialización a nivel público o privado del gas proveniente de una PSA como Oxígeno Medicinal.</p>	<p>Se mantiene la redacción inicial, considerando que el término a evaluar es el "debe". En el ámbito de aplicación se aclara para qué establecimientos aplica el proyecto normativo.</p>

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 21 de
48

16.14: En el caso de los camiones cisternas de oxígeno líquido medicinal a granel utilizados para el llenado de recipientes criogénicos en las instalaciones del cliente, la certificación y liberación de lotes por parte de la persona responsable puede realizarse de forma retroactiva dentro de un plazo definido, siempre que el fabricante de gas medicinal pueda demostrar que el producto que se suministra es adecuado para el uso del paciente.	Se sugiere incluir en el Anexo I ítem 16.14, con el texto en azul: En el caso de los camiones cisternas de oxígeno líquido medicinal a granel utilizados para el llenado de recipientes criogénicos en las instalaciones del cliente, la certificación y liberación de lotes por parte de la persona responsable puede realizarse de forma retroactiva dentro de un plazo definido, siempre que el fabricante de gas medicinal pueda demostrar que el producto que se suministra es adecuado para el uso del paciente, entregando el certificado de análisis respectivo que corresponda a la fecha de del llenado del camión cisterna.	Se acoge observación.
18.25: Se deben disponer de vehículos debidamente equipados y adecuados para el transporte de gases medicinales, con espacio suficiente	Se sugiere incluir en el Anexo I ítem 18.25, con el texto en azul: Se deben disponer de vehículos debidamente equipados y adecuados para el transporte de gases medicinales, con espacio suficiente para la manipulación segura de los cilindros y bien ventilados, para evitar atmósferas enriquecidas con un gas específico.	Se mejora redacción, se indica: Los vehículos destinados al transporte de gases medicinales deben estar debidamente equipados y ventilados, asegurando un espacio suficiente para la correcta disposición y manipulación de dichos gases.
18.44: El vehículo de transporte debe preservar la integridad y seguridad del producto, en relación a las condiciones externas de temperatura, humedad, luz o posibles contaminantes, así como del ataque de plagas; y mantendrá las condiciones de conservación en todo momento hasta la entrega al destinatario.	Se sugiere incluir en el Anexo I ítem 18.44, con el texto en azul: El vehículo de transporte al granel, debe preservar la integridad y seguridad del producto, en relación a las condiciones externas de temperatura, humedad, luz o posibles contaminantes, así como del ataque de plagas; y mantendrá las condiciones de conservación en todo momento hasta la entrega al destinatario.	No se acoge observación, la preservación de la integridad y seguridad del producto aplica al gas medicinal en cualquier estado, no solo al gas medicinal al granel.
18.46: Condiciones de temperatura y humedad deben mantenerse y ser registradas	Se sugiere eliminar este punto es incompatible con resolución del ARCSA-DE-2024-047-DASP. NO aplica para Gases medicinales envasados o a granel, debe ser eliminado	Se acoge observación.
Art. 1: No es clara la última frase del artículo "con la finalidad de garantizar que los gases medicinales sean de calidad asegurada cuando lleguen a los pacientes". Se sugiere reemplazar por la redacción colocada en la columna "propuesta."	"Con la finalidad de asegurar la calidad de los gases medicinales, garantizando que lleguen a los pacientes en las mejores condiciones."	Se mejora la redacción del articulado: con la finalidad de garantizar la calidad de los gases medicinales utilizados en pacientes.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 22 de
48

43 – 72: Se menciona que "se realizarán auditorías de seguimiento, al menos una vez, aplicando un enfoque de gestión de riesgos." Se sugiere incluir una definición de "Enfoque de gestión de riesgos."	Se sugiere agregar la definición de "Enfoque de gestión de riesgos" a la lista de definiciones.	Se acoge observación.
17.1: Se menciona que "Los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales deben considerar la adopción de un enfoque de ciclo de vida y de mejora continua" No queda claro si son los laboratorios los que deben considerar este enfoque o si son los gases. Se sugiere reemplazarla por la redacción colocada en la columna "propuesta."	"...deben considerar la adopción de un enfoque de ciclo de vida en su producto y mejora continua en sus procesos..."	Se acoge observación.
Art. 3: En el caso de los sitios de envasado, en los cuales no se fabrica el gas medicinal, si no que únicamente se hace un llenado del gas que ya fue fabricado en la planta de fabricación, ¿se excluiría de esta definición?, o se sugiere incluir la definición de este caso de sitios de envasado. Adicional a ello, en la normativa de registro sanitario de medicamentos (la cual aplica para gases medicinales ya que se encuentra considerada en dicha normativa, no incluye dicha definición por lo que no hay concordancia entre regulaciones, de igual manera en la solicitud de registro sanitario el campo que estaría habilitado para la declaración de sitios de envasado sería el acondicionador	Se sugiere incluir una definición para sitios de envasado o acondicionamiento, en los cuales únicamente se realice llenado de cilindros o envasado y etiquetado, del gas a granel que haya sido extraído y fabricado en el laboratorio de fabricación de gases medicinales	Se acoge observación, se mejora la definición de "estación de envasado" considerando las definiciones de agencias reguladoras de alta vigilancia (FDA y ANVISA).
Art. 8: Los acrónimos: ACESS y SENECTY no constan en el Art. 4.	Incluir en el Art. 4 los acrónimos ACESS: Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada. SENECYT: Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación.	Se acoge observación.
Art. 9: Error de escritura, texto con negrita en la celda propuesta corresponde a lo modificado.	Art 9.Estas etapas incluyen: producción, llenado, mezcla, purificación, separación, transferencia, trasvase, almacenamiento, distribución y transporte.	Se acoge observación.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 23 de
48

4. Gestión de calidad: Error de asignación de acrónimo, texto con negrita en la celda propuesta corresponde a lo modificado. (SOP) no es incluido en los acrónimos.	c. Las operaciones y otras actividades están claramente descritas en forma escrita, como los procedimientos operativos estándar (POE) y las instrucciones de trabajo;	Se acoge observación.
14. Materias primas y materiales de empaque: Error de escritura, texto con negrita en la celda propuesta corresponde a lo modificado.	14.9. En todos los cilindros de gases medicinales, se debe realizar una inspección para determinar que la prueba de presión hidrostática esté con la Norma NTE INEN-ISO 18119 .	Se acoge observación, se completa la redacción del numeral.
Este literal 16.28- Se recomienda revisar con área de contratación pública respecto a terminología utilizada.	Este literal 16.28- Se recomienda revisar con área de contratación pública respecto a terminología utilizada.	La terminología empleada es conforme el informe 37 de la OMS.
Este literal 16.29- Se recomienda revisar con área de contratación pública respecto a terminología utilizada.	Este literal 16.29- Se recomienda revisar con área de contratación pública respecto a terminología utilizada.	La terminología empleada es conforme el informe 37 de la OMS.
Este literal 16.31- Se recomienda revisar con área de contratación pública respecto a terminología utilizada.	Este literal 16.31- Se recomienda revisar con área de contratación pública respecto a terminología utilizada.	La terminología empleada es conforme el informe 37 de la OMS.
16.36: Se modifica el texto, con negrita en la celda propuesta está el texto modificado.	16.36-Los aspectos técnicos del contrato deben realizarse y revisarse por personal técnico con amplio conocimiento en tecnología farmacéutica, análisis y BPM.	Se acoge observación
18.3: Se modifica el texto, con negrita en la celda propuesta está el texto modificado.	18.3 - Las áreas de almacenamiento deben diseñarse, construirse de acuerdo a la naturaleza y especificación técnica del gas medicinal . Los espacios asignados se mantendrán limpios, secos, y con ventilación suficiente.	Se acoge observación
18.9: Error de escritura, texto con negrita en la celda propuesta corresponde a lo modificado.	18.9. Se realizará una conciliación periódica de existencias en intervalos definidos. Se deben identificar e investigar las discrepancias y tomar las acciones correctivas.	Se acoge parcialmente, se indica: y se deben tomar las acciones correctivas pertinentes.
18.13: Se modifica el texto, con negrita en la celda propuesta está el texto modificado.	18. En las bodegas de almacenamiento se colocará letreros y pictogramas de prohibición de fumar, comer o beber en lugares visibles . También se colocarán letreros en los baños sobre el lavado de manos.	Considerando que las normas de BPM se verifica el cumplimiento en base al "debe", se mejora redacción: No se debe fumar, comer o beber en las bodegas de almacenamiento. Se deben colocar letreros y pictogramas con esta prohibición en lugares visibles.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 24 de
48

18.25: Se modifica el texto, con negrita en la celda propuesta está el texto modificado.	18.25-Se deben disponer de vehículos equipados y adecuados con espacio suficiente para el transporte de gases medicinales.	Se mejora redacción del numeral.
19.3: Error de escritura, texto con negrita en la celda propuesta corresponde a lo modificado.	19.3-La selección de equipos, implantación y elaboración de los programas, deben ser objeto de un estudio previo y de un acuerdo con los responsables de los diferentes servicios: producción, control, garantía de la calidad, informática, administración y otros.	No se acoge la observación, considerando que es: control de calidad y garantía de la calidad. Control de calidad se refiere a las actividades de inspección, verificación y prueba para comprobar que un producto o servicio cumple con los requisitos establecidos. Garantía de calidad se enfoca en los procesos y procedimientos que aseguran que el producto o servicio se haga bien desde el inicio. Es más preventivo, busca evitar fallos antes de que ocurran.
19.4: Corrección en la palabra adecuados respaldos, texto con negrita en la celda propuesta corresponde a lo modificado.	19.4-Es necesario mantener respaldos de toda la información procesada e implementar programas adecuados en caso de emergencia	Se acoge observación
19.7: Error de escritura, texto con negrita en la celda propuesta corresponde a lo modificado.	19.7-Toda modificación al sistema debe ser realizada de mutuo acuerdo con los responsables, conforme un procedimiento establecido que permita validar esa modificación.	No se acoge observación, la expresión "conforme con" es la forma gramaticalmente adecuada cuando se refiere a estar de acuerdo o en concordancia con algo, como en este caso, un procedimiento.
Art. 3: Incluir definición de Almacenamiento crossdocking, texto que consta en el Art. 10 literal b.	Almacenamiento crossdocking: Es el proceso logístico donde los productos se mueven directamente de un vehículo de entrada a un vehículo de salida en un centro de distribución, minimizando o eliminando el tiempo de almacenamiento.	Se acoge observación, se incluye definición de "almacenamiento crossdocking", conforme la Resolución ARCSA-DE-002-2020-LDCL
Art. 62: Error de escritura, texto con negrita en la celda propuesta corresponde a lo modificado.	Art. 62. - El representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero, o su delegado, debe estar presente durante la apertura de la auditoría para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura	Se acoge observación
Art. 11: En base a qué criterio se establece el periodo de vigencia por tres años?	Art. 11. - El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura tendrá una vigencia de dos (2) años a partir de la fecha de su emisión, y será renovado por periodos iguales. Si durante la vigencia del certificado de BPM, el laboratorio farmacéutico de gases medicinales realiza alguna ampliación o modificación, se mantendrá la vigencia inicial del mismo.	No se acoge observación, la vigencia del certificado de BPM para laboratorios farmacéuticos está establecido que sea de 3 años conforme lo establecido en la Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO. Adicionalmente el Acuerdo Ministerial 760 del 2011 ya establecía la vigencia de 3 años.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 25 de
48

Art. 29: Se sugiere desarrollar un instructivo para determinar la conformación del comité y el alcance.	Art. 29. - De la participación de observadores durante la auditoría. - Con el fin de promover la formación y cualificación de auditores, o cuando se estime necesario el aporte técnico y científico de personal de la ARCSA adicional al comité auditor, o de expertos externos con conocimientos altamente especializados, podrá autorizarse la participación de observadores durante la ejecución de auditorías, conforme al instructivo que emita la ARCSA para el efecto.	No se acoge observación, la designación de observadores es un procedimiento interno de la Agencia y que si estará plasmado en el instructivo interno y no en el instructivo externo, motivo por el cual no se considera pertinente detallarlo en la normativa.
DISPOSICIÓN SEGUNDA: Se sugiere revisar la redacción para mejor comprensión de la disposición y analizar el plazo para su cumplimiento	DISPOSICIÓN SEGUNDA. - Los laboratorios farmacéuticos nacionales de gases medicinales que cuenten con la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, deberán implementar las nuevas directrices de Buenas Prácticas de Manufactura establecidas en el Anexo 1 de la presente normativa, en un plazo de tres (3) años, contados a partir de la vigencia de la presente normativa. Durante este periodo de tres (3) años de implementación, las auditorías por renovación, ampliación, de seguimiento y control, se realizarán de conformidad con los lineamientos de Buenas Prácticas establecido en el Acuerdo Ministerial No. 0763 a través del cual se emite el "Reglamento que establece las normas de buenas prácticas de fabricación, llenado, almacenamiento y distribución de gases medicinales". Vencido el plazo de los tres (3) años los laboratorios farmacéuticos nacionales de gases medicinales serán auditados con las Directrices de Buenas Prácticas de Manufactura establecidas en el Anexo 1 de la presente normativa.	Se acoge observación, se mejora redacción de la Disposición Transitoria.
DISPOSICIÓN CUARTA: Se sugiere eliminar, dado que redundante con el 1er. Párrafo.		No se acoge observación, el objetivo es diferenciar a las "autoridades de alta vigilancia" de "autoridades catalogadas por la OMS", las cuales no necesariamente serán las mismas.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 26 de
48

DISPOSICIÓN FINAL: Revisar redacción y plazo, a fin de que no se contraponga con el 2do. Párrafo de la Disposición transitoria segunda	La presente normativa técnica sanitaria entrará en vigencia en el plazo de xxxx contados a partir de su suscripción, luego de su publicación en el Registro Oficial.	No se acoge observación, al indicar que entrará en vigencia a partir de su suscripción significa que es a partir de que la firme el Director Ejecutivo de la Agencia, no posterior a que se publique en Registro Oficial. Se establece el plazo de los 9 meses para que los nuevos laboratorios farmacéuticos tengan un plazo prudente para implementar las nuevas directrices de BPM antes de solicitar el certificado de BPM y para actualizar los instructivos respectivos.
Art. 3: Se sugiere revisar los términos adulteración o falsificación? Se entendería que son las observaciones encontradas durante una auditoria con fines de certificación, o talvez se refiere algún tema de calidad subestándar o fuera de especificaciones del producto final?	Art.3 Deficiencia u observación crítica: Se refiere a cualquier anomalía, adulteración o falsificación que impacte la calidad del producto y que pueda tener como consecuencia una lesión temporal, permanente o la muerte de una persona. Se puede considerar que la relación de varias anomalías clasificadas como mayores pueden derivar a un impacto de nivel crítico.	Se armoniza las definiciones de deficiencias "críticas", "mayores" u "otras" con aquellas definiciones de algunas agencias reguladoras y de organismos internacionales (COFEPRIS, Reino Unido, OMS, PICs). Es correcto emplear el término "falsificación" para una deficiencia "crítica".
Director técnico: Se sugiere indicar el profesional que será encargado de la dirección técnica.	Director técnico: Es el profesional químico farmacéutico y bioquímico farmacéutico que asegura que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado para su liberación en conformidad con las leyes y reglamentaciones vigentes en el país. También conocido como persona autorizada.	Se acoge observación, se incluye la profesión respectiva.
Evacuar: Eliminar el gas residual de un contenedor o sistema a un nivel de vacío de 0,84 bar absolutos al nivel del mar utilizando un sistema de vacío. ¿Consulta este valor es el estandarizado?		Se acoge observación, se verifica la definición con aquella establecida en la regulación de agencias de alta vigilancia (ANVISA, AEMPS)
Se sugiere ser más específico -cuando- con relación a la definición de reetiquetado y reenvasado para el proceso de transfiller seguramente, dado que podría confundir con el reetiquetado en caso de productos con fecha de caducidad vencida, cosa que no debería darse.	Fabricante: Empresa que realiza operaciones como producción, envasado, reenvasado , etiquetado y reetiquetado de productos farmacéuticos. Reetiquetado: El proceso de manufactura mediante el cual se coloca una nueva etiqueta al producto, debe realizarse en el laboratorio farmacéutico fabricante. Reenvasado: Es el proceso de manufactura mediante el cual se cambia el empaque o envase primario del producto, debe	Se acoge observación, se actualiza la definición de "Laboratorio farmacéutico de gases medicinales" incluyendo los términos de reenvasado y reetiquetado, y se elimina la definición de "fabricante".

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 27 de
48

	realizarse únicamente por el laboratorio farmacéutico fabricante.	
Gas medicinal: Se sugiere que conforme nuestra legislación se lo coloque como medicamento.	Gas medicinal: Gas para uso médico destinado a ser administrado a pacientes, con acción farmacológica y clasificado como un medicamento.	Se acoge observación.
Producción: Se sugiere revisar la definición de las diferentes etapas de fabricación del medicamento, homologar a lo largo del documento, ya que en la definición de fabricante se omite "empaque y reempaque." y en artículos 2, 5, 9 se amplía.	Producción: Todas las operaciones involucradas en la preparación de productos farmacéuticos, desde la recepción de materiales, hasta el procesamiento, envase, reenvase, etiquetado, re etiquetado empaque y reempaque, hasta la obtención del producto terminado.	No se acoge observación, al mencionar "desde" y "hasta" se contempla un inicio y fin, incluyendo todas las etapas intermedias sin tener que mencionarlas todas.
Art. 2: Se sugiere revisar la definición de las diferentes etapas de fabricación del medicamento, homologar a lo largo del documento, ya que en la definición de fabricante se omite "empaque y reempaque." y en artículos 2, 5, 9 se amplía.		Se acoge observación, se incluye en la definición y en los artículos los términos de "reenvase" y "reetiquetado".
Art. 5: Se sugiere revisar la definición de las diferentes etapas de fabricación del medicamento, homologar a lo largo del documento, ya que en la definición de fabricante se omite "empaque y reempaque." y en artículos 2, 5, 9 se amplía.		Se acoge observación, se incluye en la definición y en los artículos los términos de "reenvase" y "reetiquetado".
Art. 58: Se sugiere agregar como está en la LOS: Permiso de funcionamiento	d. Permiso de funcionamiento, licencia sanitaria o documento equivalente vigente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;	Se acoge observación
j. Informes de la revisión anual de la calidad del o los gases medicinales: Se sugiere que se incorpore en definiciones ¿cuáles son los controles críticos? ¿O se refiere a procesos críticos?	Proceso crítico: Proceso expuesto a mayor riesgo, que puede causar variación en la calidad del producto medicinal.	Es correcto el término de "controles críticos en proceso", se incluye la definición.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 28 de
48

<p>DISPOSICIÓN SEGUNDA: Se sugiere, aclarar, dado que en el primer párrafo se comprende que el regulado previo a la entrada en vigencia (9 meses) debe cumplir con la presente resolución, entonces si ya cumple con esta resolución porque se coloca luego los 3 años. Además, confunde que durante los 3 años se seguirá implementando el AM 0763.?? Ser más específicos con lo que se desea implementar.</p>	<p>Entendiendo que si se desea que los laboratorios que están certificados con BPM de gases medicinales los mismos deberían adaptarse a la nueva legislación en el tiempo de entrada en vigor de la resolución, talvez lo que se debería ampliar es este tiempo de 9 meses a 3 años o el tiempo que corresponda, se sugiere analizar esta disposición.</p>	<p>9 meses: es el tiempo para que el proyecto normativo entre en vigencia, contado a partir de su suscripción; y desde que entre en vigencia los laboratorios nuevos tendrán que aplicar los nuevos lineamientos de BPM. Adicionalmente, todos los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales ya deberán aplicar las directrices de las NTE INEN que se mencionan.</p> <p>3 años: Es el tiempo para aquellos laboratorios farmacéuticos que ya están certificados conforme los lineamientos de BPM establecidos en el Acuerdo Ministerial 763, y quienes tendrán que implementar los nuevos cambios con esta nueva guía.</p>
<p>Art. 8: Revisar la pertinencia de que el perfil profesional de ingeniero mecánico cumpla las funciones de jefe de producción de gases medicinales en laboratorios farmacéuticos</p>	<p>Alinearse a lo establecido en la RESOLUCIÓN ARCSA-DE-2023-001-AKRG</p>	<p>No se acoge observación, la Resolución ARCSA-DE-2023-001-AKRG no establece la profesión que debe tener el jefe de producción, solo establece la profesión que debe tener el Director Técnico, y el Acuerdo Ministerial 763 (normativa vigente) únicamente indicaba "profesional calificado". Adicionalmente dentro de las actividades permitidas de los ingenieros mecánicos se detallan las siguientes (conforme el Reglamento a la Ley de Ejercicio Profesional de la Ingeniería): "(...) 9.- Ingeniero Mecánico: a) Transformación de energía; b) Máquinas y sistemas térmicos; h) Aire comprimido, gas y vacío; i) Sistemas mecánicos de control de automatización; j) Máquinas, mecanismos y sistemas hidráulicos; l) Estructuras mecánicas; m) Sistemas de transportes y almacenamiento, en colaboración con otras ramas correspondientes; n) Maquinarias y equipos en general, en colaboración con las otras ramas correspondientes; y, ñ) Cualquier otro trabajo aplicado en la industria, construcción, generación de energía eléctrica, agricultura, ganadería, minería, pesca, medicina, transporte, servicios en general y en los</p>

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 29 de
48

		<i>demás que por su naturaleza o los conocimientos especiales que se requieran, esté capacitado para ejercer el Ingeniero Mecánico (...)"</i>
Art. 10: Respecto del literal c. que establece: "Para los contratos que declaren tiempo de vigencia indefinido, la vigencia de la notificación de la contratación de servicios será el mismo tiempo de vigencia del certificado de Buenas Prácticas otorgado por la ARCSA al establecimiento que brindará el servicio. Vencida la vigencia de la contratación de servicios, el representante legal del establecimiento debe realizar una nueva notificación de prestación de servicios "; sería pertinente aclarar la condición técnica para la nueva notificación de contratación.	Se sugiere analizar la pertinencia de establecer que la nueva notificación de prestación de servicios esté sustentada en la vigencia del certificado de BPM otorgado por el ARCSA	Se acoge observación, se mejora redacción del articulado.
Art. 11: Debe garantizarse la concordancia de contenido, en el cuerpo normativo del siguiente párrafo: Si durante la vigencia del certificado de BPM, el laboratorio farmacéutico de gases medicinales realiza alguna ampliación o modificación, se mantendrá la vigencia inicial del mismo.	Se sugiere analizar el complementar el postulado con el siguiente texto al final de la frase: previa auditoria o siempre que no afecte el alcance del certificado de BPM otorgado por el ARCSA.	Se mejora redacción del articulado: Las ampliaciones o modificaciones aprobadas por la ARCSA que el laboratorio farmacéutico de gases medicinales ejecute durante la vigencia del certificado, no afectarán ni interrumpirán su validez, la cual se mantendrá conforme al plazo originalmente otorgado.
Art. 26: Está confuso el postulado: El plazo establecido dependerá del "no cumplimiento", mismo que no debe superar los seis (6) meses, y se contará a partir del último día de la auditoría.	El plazo establecido para solventar los requisitos técnicos categorizados como "no cumplidos" no deberá superar los seis (6) meses, contados a partir del último día de la auditoría realizada.	Se mejora redacción del articulado: Art. 26. - Si durante el proceso de auditoría se identifican uno o más "no cumplimientos" que no fueren resueltos hasta la reunión de cierre de la auditoría, el comité auditor detallará el o los "no cumplimientos" en el acta de inspección, comunicará los mismos al representante legal o su delegado, así como al director técnico del establecimiento, e indicará el plazo para su corrección o subsanación. El plazo para corregir o subsanar los "no cumplimientos" identificados no podrá exceder de seis (6) meses, contados a partir del último día de la auditoría.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 30 de
48

<p>Art. 29: Está incompleto el siguiente postulado: La ARCSA notificará al regulado la nómina de observadores autorizados, junto con la del personal que conformará el comité auditor. Sin embargo, en casos excepcionales, la nómina de los observadores se informará con al menos tres (3) días de antelación a la auditoría.</p>	<p>Se recomienda complementar con la regulación en los casos habituales o comunes</p>	<p>No se acoge observación, considerando que se indica que se notificará la nómina de observadores junto con la nómina del personal que conformará el comité auditor, lo cual se detalla en el Art. 18 literal e.</p>
<p>Artículos 33 al 35: En la siguiente frase no se distingue la diferencia entre: Toda notificación de cambio y modificación a la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura debe ser notificada a la ARCSA</p>	<p>Reestructurar conforme a lo técnicamente pertinente.</p>	<p>No se acoge observación, en el Art. 3 del proyecto normativo se establecen las definiciones de cada término: Modificación: Actualización de la información presentada en el proceso de Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura que implica un cambio en el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura. Notificación de cambio: Actualización de la información presentada en el proceso de Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura que no implica un cambio en el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.</p>
<p>Art. 50: Revisar la pertinencia del postulado: El jefe de producción debe estar a cargo de un profesional calificado, debe ser profesional Químico Farmacéutico, Bioquímico Farmacéutico, Ingeniero Químico, Ingeniero Industrial o Ingeniero Mecánico, o la profesión equivalente en el país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero</p>	<p>Alinearse a lo establecido en la RESOLUCIÓN ARCSA-DE-2023-001-AKRG</p>	<p>No se acoge observación, la Resolución ARCSA-DE-2023-001-AKRG no establece la profesión que debe tener el jefe de producción, solo establece la profesión que debe tener el Director Técnico, y el Acuerdo Ministerial 763 (normativa vigente) únicamente indicaba "profesional calificado". Adicionalmente dentro de las actividades permitidas de los ingenieros mecánicos se detallan las siguientes (conforme el Reglamento a la Ley de Ejercicio Profesional de la Ingeniería): "(...) 9.- <i>Ingeniero Mecánico</i>: a) <i>Transformación de energía</i>; b) <i>Máquinas y sistemas térmicos</i>; h) <i>Aire comprimido, gas y vacío</i>; i) <i>Sistemas mecánicos de control de automatización</i>; j) <i>Máquinas, mecanismos y sistemas hidráulicos</i>; l) <i>Estructuras mecánicas</i>; m) <i>Sistemas de transportes y almacenamiento, en</i></p>

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 31 de
48

		<i>colaboración con otras ramas correspondientes; n) Maquinarias y equipos en general, en colaboración con las otras ramas correspondientes; y, ñ) Cualquier otro trabajo aplicado en la industria, construcción, generación de energía eléctrica, agricultura, ganadería, minería, pesca, medicina, transporte, servicios en general y en los demás que por su naturaleza o los conocimientos especiales que se requieran, esté capacitado para ejercer el Ingeniero Mecánico (...)"</i>
Art. 52: Debe garantizarse la pertinencia técnica legal del siguiente postulado: Si durante la vigencia del certificado de BPM, el laboratorio farmacéutico de gases medicinales realiza alguna ampliación o modificación, se mantendrá la vigencia inicial del mismo.	Se sugiere analizar el complementar el postulado con el siguiente texto al final de la frase: previa auditoria o siempre que no afecte el alcance del certificado de BPM otorgado por el ARCSA.	Se mejora redacción del articulado, se indica: Las ampliaciones o modificaciones aprobadas por la ARCSA que el laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales ejecute durante la vigencia del certificado, no afectarán ni interrumpirán su validez, la cual se mantendrá conforme al plazo originalmente otorgado.
Art. 68: Está incompleto el siguiente postulado: La ARCSA notificará al regulado la nómina de observadores autorizados, junto con la del personal que conformará el comité auditor. Sin embargo, en casos excepcionales, la nómina de los observadores se informará con al menos tres (3) días de antelación a la auditoría	Se recomienda complementar con la regulación en los casos habituales o comunes	No se acoge observación, considerando que se indica que se notificará la nómina de observadores junto con la nómina del personal que conformará el comité auditor, lo cual se detalla en el Art. 59 literal f.
Art. 79: Con relación al postulado sobre la inspección previa a la renovación de la certificación de BPM, en el texto se utilizan indistintamente la inspección y auditoría.	Se recomienda homologar los términos o describir la diferencia entre ellos	Se detalla en el Art. 3 del proyecto normativo la definición de cada uno de los términos: Auditoría: Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de verificar el grado de cumplimiento del Sistema de Gestión de Calidad de Buenas Prácticas de Manufactura. Inspección: Acción mediante la cual se observa las deficiencias que existen respecto al cumplimiento de la normativa legal, con la finalidad de asegurar el proceso.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página **32** de
48

Art. 79: Con relación al postulado: no requiere inspección previa a la renovación de la certificación de BPM, no se determina en qué casos no se requiere inspección	Se recomienda complementar con la aclaración técnica	No se acoge observación, el mismo artículo especifica que la Agencia determinará en función del riesgo del producto y del establecimiento, si el laboratorio requiere o no una inspección.
Art. 96: Se utilizan los términos; auditoría de reinspección, postulado que es confuso	Se recomienda reestructurar con el término técnicamente adecuado	Es correcta la frase "auditorías de reinspección" para referirse a las verificaciones posteriores a una auditoría inicial, cuando hubo hallazgos o "no cumplimientos" que deben ser subsanados.
DISPOSICIONES DECIMA TERCERA y DECIMA CUARTA: Respecto del párrafo relativo a verificar que la información en línea, sea concordante con la información del documento, no se especifica a que documento se hace referencia	Se sugiere aclarar a que documento debe alinearse el registro de la información en línea	Se acoge observación, en la Disposición Décima Tercera se aclara que debe alinearse al documento legal (al cual se le está obviando la apostilla o consularización). En la disposición Décima Cuarta se indica: La información que se verifique en línea debe estar vigente, y debe poderse traducir al español o inglés. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no pueda traducirse, no especifique vigencia, no se encuentra disponible o presente inconsistencias, el regulado debe presentar un documento aclaratorio emitido por la misma autoridad emisora del certificado electrónico en el cual se detalle el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero.
1. Objeto Mejorar redacción	(...) con la finalidad de garantizar la calidad de los gases medicinales utilizados en pacientes.	Se acoge observación.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página **33** de
48

Art. 10 Menciona como un servicio el almacenamiento crossdocking, pero no se tiene una definición de este término.	Incluir definición en el apartado correspondiente.	Se acoge observación.
Art. 11. A pesar de que el artículo 12 menciona de las auditorías para certificación y seguimiento, no se especifica cómo será el seguimiento a las ampliaciones y/o modificaciones, por lo que, se debería aclarar cómo se garantizará que lo añadido cumpla los requisitos de buenas prácticas de manufactura antes de su implementación.	Previo a la implementación de alguna ampliación o modificación, se notificará a la Agencia, quienes verificarán los criterios de BPM antes de autorizar el cambio.	Se mejora redacción, se indica: Las ampliaciones o modificaciones aprobadas por la ARCSA que el laboratorio farmacéutico de gases medicinales ejecute durante la vigencia del certificado, no afectarán ni interrumpirán su validez, la cual se mantendrá conforme al plazo originalmente otorgado.
Art. 14. Uniformidad con el documento.	c)Ampliaciones d) Modificaciones	No se acoge observación, las modificaciones al certificado no requieren una inspección previa.
Art. 14. Mejorar la redacción, existe una combinación entre los fines de las auditorías y los canales por los cuáles se realizarán estas.	Art. 14. Las auditorías de BPM se realizarán con los siguientes fines: a. Obtención de la Certificación de BPM por primera vez o renovación; b. Ampliaciones y/o modificaciones; c. Seguimiento y control. Además, las auditorías se podrán realizar por alertas sanitarias, denuncias y/o pedido de la Autoridad Sanitaria Nacional.	Se acoge parcialmente la observación.
Art. 18. Uniformidad con el documento, se menciona término, y posterior se habla del incumplimiento en el plazo establecido	C. (...) En caso de que el pago no se realice en el tiempo establecido, ...	Se acoge observación.
Art. 24. El artículo menciona que no se va a realizar una auditoría al transporte tercerizado que cuente con certificado BPM, BPA/BPD/BPT; sin embargo, sería un momento apropiado para realizar un seguimiento a establecimientos que cuenten con esta certificación.	Durante el proceso de evaluación, también se revisará e inspeccionará el transporte, para lo cual el representante legal o su delegado del laboratorio farmacéutico de gases medicinales debe coordinar que el transporte propio o tercerizado que se vaya a incluir en el alcance de la certificación, se encuentre en las instalaciones para que pueda ser inspeccionado en las fechas establecidas para la auditoría. Cuando el servicio de transporte tercerizado cuente con una certificación vigente en BPM o en BPA/BPD/BPT, esta debe mantenerse vigente durante todo el período de validez del Certificado de	No se acoge observación, realizar nuevamente una auditoría al transporte previamente certificado en cada una de las auditorías que se realicen a los establecimientos a los cuales proporcionará el servicio incrementaría la carga operativa de la agencia.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página **34** de
48

	Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico.	
Art. 29. En el segundo inciso menciona que se notificará en casos excepcionales con al menos tres (3) días sobre los observadores; sin embargo, se considera necesario se cite nuevamente el tiempo de notificación para la nómina de observadores autorizados.	Se recomienda nuevamente incluir el tiempo de notificación de la nómina de observadores autorizados	No se acoge observación, el tiempo ya se menciona en el literal e. del art. 18.
Art. 30. Se sugiere incluir en el certificado, los datos de la vigencia del certificado de transporte tercerizado que fue aceptado debido a que dispone de certificado vigente de BPM, BPA/BPD/BPT	m. Vigencia del certificado de transporte tercerizado con BPM, BPA/BPD/BPT	No se acoge la observación, los datos del establecimiento contratado son: el nombre o razón social del o los establecimientos farmacéuticos de gases medicinales contratados, el o los números de los establecimientos, el o los números de certificados de buenas prácticas y la fecha de vigencia de la contratación.
Art. 38. La redacción no es entendible y, además, en caso de que no pase la auditoría como sería la contabilización de los 15 días En caso de aprobarse la prórroga de vigencia, esta se otorgará por una sola vez y tendrá una duración de quince (15) días término, contados a partir de la fecha propuesta para el cierre de la inspección inicial del proceso de renovación.	Se sugiere: En caso de aprobarse la prórroga de vigencia, esta se otorgará por una sola vez y tendrá una duración de quince (15) días término, contados a partir de la fecha de emisión del anterior certificado	No se acoge observación, porque la propuesta es ampliar el plazo únicamente 15 días término culminada la inspección inicial que se le realice al establecimiento.
Art. 52. A pesar de que el artículo 12 menciona de las auditorías para certificación y seguimiento, no se especifica cómo será el seguimiento a las ampliaciones, por lo que, se debería aclarar cómo se garantizará que el aumento o extensión total o parcial del laboratorio farmacéutico cumpla con los requisitos de buenas prácticas de manufactura antes de su implementación.	Previo a la implementación de alguna ampliación, se notificará a la Agencia, quienes verificarán los criterios de BPM antes de autorizar el cambio.	Se mejora redacción: Las inclusiones de líneas o modificaciones aprobadas por la ARCSA que el laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales ejecute durante la vigencia del certificado, no afectarán ni interrumpirán su validez, la cual se mantendrá conforme al plazo originalmente otorgado.
Art. 55. Mejorar la redacción, existe una combinación entre los fines de las auditorías y los canales por los cuáles se realizarán estas.	Art. 55. Las auditorías de BPM se realizarán con los siguientes fines: a. Obtención de la Certificación de BPM por primera vez o renovación; b. Ampliaciones y/o modificaciones; c. Seguimiento y control. Además, las auditorías se podrán realizar	Se acoge observación parcialmente, se indica: Art. 56. - Las auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura a los laboratorios farmacéuticos extranjeros se realizarán con los siguientes fines: a. Obtención de la Certificación de

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 35 de
48

	por alertas sanitarias, denuncias y/o pedido de la Autoridad Sanitaria Nacional.	BPM por primera vez; b. Renovación de la certificación de BPM, cuando aplique; e c. Inclusión de línea(s) de fabricación; Además, las auditorías se podrán realizar por alertas sanitarias, denuncias y en otros casos que la ARCSA establezca en el instructivo que se emita para dicho fin.
Art. 62. Cambiar la palabra se por su	El representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero, o su delegado, debe estar presente durante la apertura de la auditoría para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.	Se acoge observación.
Art. 68. En el segundo inciso menciona que se notificará en casos excepcionales con al menos tres (3) días sobre los observadores; sin embargo, se considera necesario se cite nuevamente el tiempo de notificación para la nómina de observadores autorizados.	Se recomienda nuevamente incluir el tiempo de notificación de la nómina de observadores autorizados	No se acoge observación, el tiempo ya se menciona en el literal f. del art. 60.
Art. 79. El artículo menciona la posibilidad de no requerir una inspección para la renovación de la certificación de BPM; no obstante, considerando el impacto de los gases medicinales en la salud de los pacientes, sería conveniente realizar la misma en todos los casos.	Se recomienda eliminar la posibilidad de renovación del certificado sin una inspección previa.	No se acoge observación, es una práctica internacional que conforme se va teniendo mayor información del laboratorio extranjero se puede aplicar reliance a las inspecciones realizadas por otras agencias, motivo por el cual el articulado indica que se realizará un análisis de riesgo.
Observación a la propuesto de Análisis de impacto regulatorio. El análisis de los criterios y la comparación de estos no especifica cuáles serán las consecuencias específicas de cada una de las alternativas ni el impacto que tendrán con cada criterio analizado.	Se recomienda redactar las implicaciones de cada una de las alternativas y describir el impacto en cada uno de los criterios elegidos para el análisis multicriterio.	No se acoge observación, en la sección 5 se detalla lo que se evaluará por cada uno de los criterios, y en la sección 6 se emplea la ponderación de la escala establecida para la evaluación de cada criterio. Se considera que el análisis realizado es claro y sustentado con la información descrita en la sección 2 "Definición del problema". Adicionalmente no se recibe una propuesta clara en la observación.

9. Anexos

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

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

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

A través de esta guía el Comité de Expertos de la OMS armonizó los lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura con otras directrices publicadas, tales como las directrices de la Unión Europea y aquellas establecidas por “Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), cubriendo varios aspectos de la producción, el control, el almacenamiento y la distribución, incluidos la gestión de la calidad, el personal, la documentación, los retiros y devoluciones, la autoinspección, las instalaciones y los equipos, la calificación y la validación, y la mejora continua (Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, 2022).

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

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

ARGENTINA

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

detallándose en el Anexo 14 las directrices para la fabricación de gases medicinales.

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

El Anexo 14 contempla las siguientes secciones:

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

Se mencionan las siguientes definiciones:

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

COLOMBIA

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia a través del Decreto Número 335 de 2022, emitido el 8 de marzo 2022, establece el *"Procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las buenas prácticas de elaboración, laboratorio y manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA"*.

El Decreto Nro. 335 aplica a los fabricantes y en general a todo aquel que desarrolle alguna de las etapas del proceso productivo de medicamentos de síntesis química, biológicos, biotecnológicos, radiofármacos, antivenenos, homeopáticos, gases medicinales, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios, que se comercialicen en Colombia, ubicados en el territorio nacional o fuera de él, que requieran certificación en Buenas Prácticas de Manufactura — BPM. Entre los requisitos generales para solicitar el certificado de cumplimiento de buenas prácticas se detallan:

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

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

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

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

1. “CUMPLE”, se verifica el cumplimiento total de los requisitos técnicos específicos para la certificación de buenas prácticas. Se encuentran subsanados el 100% de las no conformidades evidenciadas durante la auditoría ya sean críticas, mayores o menores.
2. “CUMPLE CONDICIONADO”, el establecimiento queda con requerimientos pendientes que son consignados en el acta de visita. Sin embargo, de acuerdo al análisis del riesgo puede iniciar actividades para los casos de certificación por primera vez o ampliaciones; o continuar desarrollando actividades en caso

de renovaciones. El interesado tiene un plazo máximo de tres (3) meses a partir de la fecha del acta de visita para solicitar ante el INVIMA, la verificación de los requerimientos pendientes consignados en el acta de visita. El INVIMA podrá realizar la verificación de dichos requerimientos mediante revisión documental o en visita, y procederá a emitir concepto definitivo de "CUMPLE" o "NO CUMPLE", en un plazo máximo de dos (2) meses, contado a partir de la fecha en que el interesado solicite la verificación. En el caso en que el interesado no solicite la verificación de requerimientos en el plazo señalado, el INVIMA procederá de oficio a emitir concepto de "NO CUMPLE". Los productos fabricados durante el término en el que el establecimiento e institución cuente con concepto de "CUMPLE CONDICIONADO", pueden ser comercializados o utilizados hasta agotar dichas existencias. El INVIMA otorga el concepto de "CUMPLE CONDICIONADO" cuando en la inspección son subsanadas las no conformidades CRÍTICAS, y tan solo queden abiertas el 50% del total de no conformidades MAYORES, (en los casos de tener requisitos mayores impares, el usuario debe cumplir con el número más bajo, ejemplo: si son 11 hallazgos mayores debe cumplir con 5 de estos). En la Auditoria de Buenas Prácticas, pueden quedar abiertas todas NO CONFORMIDADES MENORES identificadas durante la inspección.

3. "NO CUMPLE". El establecimiento o institución que no reúna los requisitos para que el INVIMA otorgue el concepto de cumple condicionado, le emite el concepto de "NO CUMPLE" el cual quedará consignado en el acta de visita. El interesado podrá iniciar un nuevo trámite siguiendo el procedimiento establecido en el Decreto Nro. 335. El INVIMA otorga este concepto cuando en la inspección no sean subsanadas las no conformidades críticas y/o al menos el 50% de las no conformidades mayores. En la Auditoria de Buenas Prácticas, deben quedar cerradas (cumplidas) el 100% las NO CONFORMIDADES CRÍTICAS levantadas durante la inspección.

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

aprobadas. Cuando el certificado esté en un idioma diferente al español, se requerirá su traducción. INVIMA acepta certificados de BPM de los países de referencia cuyo certificado se encuentre en trámite de renovación, siempre y cuando las autoridades sanitarias de esos países consideren vigentes dichos certificados.

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

CANADÁ

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

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

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

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

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

- **Fórmula maestra:** Documento o conjunto de documentos que especifica las materias primas, sus cantidades y los materiales de envasado, una descripción detallada de los procedimientos y precauciones necesarios para producir una cantidad específica de producto terminado y las instrucciones de procesamiento (incluidos los controles durante el proceso).
- **Gas medicinal:** Cualquier gas o mezcla de gases fabricado, vendido o representado para su uso como fármaco.

- Gas a granel: Un gas médico (ya sea un solo gas o una mezcla de gases) que no necesita mayor procesamiento para ser administrado, pero que no está en su envase final (por ejemplo, oxígeno licuado).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Adicionalmente, Health Canada es signatario de varios "Acuerdos de reconocimiento mutuo" relacionados con los programas de cumplimiento de BPM para medicamentos o productos médicos. Los Acuerdos de reconocimiento mutuo se celebran tras una

evaluación conjunta de los marcos normativos vigentes en la jurisdicción de cada socio, con el fin de establecer la equivalencia. Como se ha establecido una equivalencia de los programas de cumplimiento de BPM de los socios de Acuerdos de reconocimiento mutuo, Health Canada aceptará el Certificado de Idoneidad (CC) como evidencia del cumplimiento de BPM de un establecimiento extranjero (Government of Canada, 2018).

ESTADOS UNIDOS

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

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

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

- **Fabricante:** Cualquier persona o empresa que fabrica un gas medicinal, lo que incluye la producción, la cascada, la distribución, el llenado, la mezcla, la purificación, la separación, la transferencia y el trasvase de gases medicinales. Esto incluye a los fabricantes originales.
- **Fabricante original:** El fabricante original del gas medicinal, es decir, la persona o entidad que inicialmente produce el gas mediante reacción química, separación física, compresión del aire atmosférico u otros medios, incluyendo las unidades de separación de aire y los sintetizadores o procesadores químicos, así como los transvasadores que fabrican gas medicinal mezclando otros gases.
- **Transvasadores:** Los transvasadores fabrican gas medicinal transfiriéndolo, ya sea en estado líquido o gaseoso, de un recipiente más grande a recipientes más

pequeños. Los fabricantes que combinan diferentes gases medicinales se consideran tanto transvasadores como fabricantes originales.

- Unidades de separación de aire (ASU): Las unidades de separación de aire separan el aire atmosférico en sus gases constituyentes: oxígeno, nitrógeno y argón, mediante un proceso de purificación que incluye prelimpieza, compresión, enfriamiento y destilación fraccionada de aire licuado. Las unidades de separación de aire son fabricantes originales.

ESPAÑA

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

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

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

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

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

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

La fabricación de los medicamentos autorizados y comercializados en España, y de los principios activos empleados en su fabricación, se realiza tanto en países de la Unión Europea (UE) como en países terceros no pertenecientes a la UE. El Departamento de Inspección y Control de Medicamentos (DICM) de la AEMPS es el encargado de verificar en terceros países que las condiciones y estándares de calidad, con los que se lleva a cabo la fabricación del medicamento o la fabricación y distribución de sus principios activos, sean conformes con el marco normativo de la UE, a través de las correspondientes inspecciones.

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

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

La solicitud de inspección a la AEMPS deberá constar de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B. Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . (11 de Mayo de 2023).
GUÍA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE LA UNIÓN EUROPEA.

INFORME TÉCNICO - ANÁLISIS DE IMPACTO REGULATORIO

Página 47 de
48

Obtenido de <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/guia-de-normas-de-correcta-fabricacion/#intro>

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

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

Decreto Nro. 335. (8 de Marzo de 2022). *Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia*. Obtenido de Procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las buenas prácticas de elaboración, laboratorio y manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20No.%20335%20de%202022.pdf

Disposición 3827/2018. (19 de Abril de 2018). *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)*. Obtenido de Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-3827-2018-309234/texto>

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

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

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

10. Firmas de Responsabilidad

DESCRIPCIÓN	NOMBRES Y APELLIDOS	CARGO	FIRMA
Elaborado por:	QF. Katherine Chávez Alvear, Mgs.	Analista de Elaboración, Evaluación y Mejora Continua de Normativa, Protocolos y Procedimientos 1	
Revisado por:	QF. Diana Sánchez Loaiza	Analista de Elaboración, Evaluación y Mejora Continua de Normativa, Protocolos y Procedimientos 3	
Aprobado por:	Med. Katherine Romero Echeverría, Mgs.	Directora Técnica de Elaboración, Evaluación y Mejora Continua de Normativa, Protocolos y Procedimientos	