

RESOLUCIÓN ARCSA-DE-2025-0XX-DASP

**LA DIRECCIÓN EJECUTIVA DE LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN,
CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA- ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA
PÉREZ**

CONSIDERANDO:

- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 32, manda: *“La Salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, (...) y otros que sustentan el buen vivir”;*
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 363, determina: *“El Estado será responsable de: (...) 7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales (...)”;*
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 424, dispone: *“(...) La Constitución es la norma suprema y prevalece sobre cualquier otra del ordenamiento jurídico. Las normas y los actos del poder público deberán mantener conformidad con las disposiciones constitucionales; en caso contrario carecerán de eficacia jurídica (...)”;*
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 425, determina que el orden jerárquico de aplicación de las normas será el siguiente: *“(...) La Constitución; los tratados y convenios internacionales; las leyes orgánicas; las leyes ordinarias; las normas regionales y las ordenanzas distritales; los decretos y reglamentos; las ordenanzas; los acuerdos y las resoluciones; y los demás actos y decisiones de los poderes públicos (...)”;*
- Que,** mediante el Suplemento del Registro Oficial No. 853 de fecha 2 de enero de 1996 se publicó el Protocolo de Adhesión de la República del Ecuador al Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial del Comercio (OMC);
- Que,** el Acuerdo de Obstáculos Técnicos al Comercio (AOTC) de la Organización Mundial del Comercio (OMC), establece en su artículo 2 las disposiciones sobre la elaboración, adopción y aplicación de Reglamentos Técnicos por instituciones del gobierno central y su notificación a los demás Miembros;
- Que,** el Acuerdo de Obstáculos Técnicos al Comercio (AOTC) de la Organización Mundial del Comercio (OMC), establece en su Anexo 3 el Código de Buena Conducta para la elaboración, adopción y aplicación de normas;
- Que,** la Decisión 827 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), a través de la cual se emiten los Lineamientos para la elaboración, adopción y aplicación de

reglamentos técnicos y procedimientos de evaluación de la conformidad en los Países Miembros de la Comunidad Andina y a nivel comunitario, dispone en el numeral 12 del artículo 10: *“Entrada en vigencia: El plazo entre la publicación del reglamento técnico y su entrada en vigencia no será inferior a seis (6) meses, salvo cuando no sea factible cumplir los objetivos legítimos perseguidos. Esta disposición se debe indicar en el instrumento legal con el que se apruebe el reglamento técnico, de acuerdo con la normativa interna de cada País Miembro”;*

Que, el Código Orgánico Administrativo (COA), en su artículo 181, dispone: *“(…) El órgano competente, cuando la ley lo permita, de oficio o a petición de la persona interesada, podrá ordenar medidas provisionales de protección, antes de la iniciación del procedimiento administrativo, siempre y cuando concurren las siguientes condiciones:*

- 1. Que se trate de una medida urgente.*
- 2. Que sea necesaria y proporcionada.*
- 3. Que la motivación no se fundamente en meras afirmaciones.*

Las medidas provisionales serán confirmadas, modificadas o levantadas en la decisión de iniciación del procedimiento, término que no podrá ser mayor a diez días desde su adopción. (…);

Que, el Código Orgánico de Planificación y Finanzas Públicas, establece en la Disposición General Cuarta lo siguiente *“CUARTA.- Establecimiento de tasas.- Las entidades y organismos del sector público, que forman parte del Presupuesto General del Estado, podrán establecer tasas por la prestación de servicios cuantificables e inmediatos, tales como pontazgo, peaje, control, inspecciones, autorizaciones, permisos, licencias u otros, a fin de recuperar, entre otros, los costos en los que incurrieren por el servicio prestado, con base en la reglamentación de este Código (…);*

Que, la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 6, dispone: *“(…) Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública, numeral 18.- Regular y realizar el control sanitario de la producción, importación, distribución, almacenamiento, transporte, comercialización, dispensación y expendio de (….) medicamentos y otros productos para uso y consumo humano (…);*

Que, la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 129, dispone: *“El cumplimiento de las normas de vigilancia y control sanitario es obligatorio para todas las instituciones, organismo y establecimientos públicos y privados que realicen actividades de producción, importación, exportación, almacenamiento, transporte, distribución, comercialización y expendio de productos de uso y consumo humano”;*

Que, la Ley Orgánica de Salud en su artículo 131, establece que: *“El cumplimiento de las normas de buenas prácticas de manufactura, almacenamiento, distribución, dispensación y farmacia, será controlado y certificado por la autoridad sanitaria nacional”;*

Que, la Ley Orgánica de Salud en su artículo 132, establece: *“Las actividades de vigilancia y control sanitario incluyen las de control de calidad, inocuidad y*

seguridad de los productos procesados de uso y consumo humano, así como la verificación del cumplimiento de los requisitos técnicos y sanitarios en los establecimientos dedicados a la producción, almacenamiento, distribución, comercialización, importación y exportación de los productos señalados”;

Que, la Ley Orgánica de Salud en su artículo 137, dispone: “(...) *Están sujetos a la obtención de registro sanitario los medicamentos en general en la forma prevista en esta Ley, productos biológicos, productos naturales procesados de uso medicinal, productos dentales, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos de diagnóstico, fabricados en el territorio nacional o en el exterior, para su importación, comercialización, dispensación y expendio (...)*”;

Que, la Ley Orgánica de Salud en su artículo 141, determina: “*La notificación o registro sanitario correspondientes y el certificado de buenas prácticas o el rigurosamente superior, serán suspendidos o cancelados por la autoridad sanitaria nacional a través de la entidad competente, en cualquier tiempo si se comprobare que el producto o su fabricante no cumplen con los requisitos y condiciones establecidos en esta Ley y sus reglamentos, o cuando el producto pudiere provocar perjuicio a la salud, y se aplicarán las demás sanciones señaladas en esta Ley. Cuando se trate de certificados de buenas prácticas o rigurosamente superiores, además, se dispondrá la inmovilización de los bienes y productos.*

En todos los casos, el titular de la notificación, registro sanitario, certificado de buenas prácticas o las personas naturales o jurídicas responsables, deberá resarcir plenamente cualquier daño que se produjere a terceros, sin perjuicio de otras acciones legales a las que hubiere lugar”;

Que, la Ley Orgánica de Salud, en el artículo 258, determina: “*Para el cumplimiento de las disposiciones establecidas en la presente Ley, las autoridades de salud tendrán libre acceso a los lugares en los cuales deban cumplir sus funciones de inspección y control, pudiendo al efecto requerir la intervención de la fuerza pública, en caso de ser necesario”;*

Que, la Ley Orgánica de Salud en su Disposición General Primera; dispone: “*Los servicios de control, inspecciones, autorizaciones, permisos, licencias, registros y otros de similar naturaleza que preste la autoridad sanitaria nacional, satisfarán el pago de derechos de conformidad con los reglamentos respectivos”;*

Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Suplemento del Registro Oficial No. 788 de 13 de septiembre de 2012, y sus reformas, se escinde el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez” y se crea el Instituto Nacional de Salud Pública e Investigaciones INSPI y la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez; estableciendo la competencia, atribuciones y responsabilidades de la ARCSA;

Que, mediante Decreto Ejecutivo Nro. 544 de fecha 14 de enero de 2015, publicado en el Registro Oficial Nro. 428 de fecha 30 de enero de 2015, se reformó el Decreto Ejecutivo Nro. 1290 de creación de la Agencia Nacional de Regulación,

Control y Vigilancia Sanitaria, publicado en el Suplemento del Registro Oficial Nro. 788 de fecha 13 de septiembre de 2012; en el cual se establece en el artículo 10 como una de las atribuciones y responsabilidades de la ARCSA, expedir la normativa técnica, estándares y protocolos para el control y vigilancia sanitaria de los productos y establecimientos descritos en el artículo 9 del referido Decreto;

- Que,** mediante Acuerdo Ministerial No. 0763, publicado en Registro Oficial No. 296 del 19 de marzo del 2004, se expide el *“Reglamento que establece las normas de buenas prácticas de fabricación, llenado, almacenamiento y distribución de gases medicinales”*;
- Que,** mediante Acuerdo Ministerial 112, publicado en el Registro Oficial No. 298 de 19 de marzo de 2008, y sus reformas, se expide el *“Reglamento para el cobro de importes por los procedimientos previstos en el Art. 138 de la Ley Orgánica de Salud que se ejecutaren en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Leopoldo Izquieta Pérez”*;
- Que,** mediante Resolución No. ARCSA-DE-008-2018-JCGO, publicada en Registro Oficial 257 de 07 de junio de 2018, y sus reformas, se expide la *“Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Farmacéuticos”*;
- Que,** mediante Informe Técnico Nro. ARCSA-INF-DTBPYP-MED-2025-030, de fecha 01 de julio de 2025, la Dirección Técnica de Buenas Prácticas y Permisos y la Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación Sanitaria Obligatoria y Autorizaciones, justifican la necesidad de elaborar la *“Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para las Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales”*;
- Que,** mediante Informe Técnico Nro. ARCSA-INF-DTNS-2025-0XX, de fecha
- Que,** mediante Informe Jurídico Nro. ARCSA-INF-DAJ-202XXX
- Que,** mediante Oficio Nro. MPCEIP-DGEC-202XX, de fecha 0X de XX de 2025, la Dirección de Gestión Estratégica de la Calidad del Ministerio de Producción, Comercio Exterior, Inversiones y Pesca, emite el dictamen favorable XXX
- Que,** mediante Acta de Sesión Extraordinaria N° 001-2023 de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, celebrada el 04 de diciembre de 2023, presidida por el presidente de Directorio, el Dr. Franklin Edmundo Encalada Calero, en su calidad de Ministro de Salud Pública; en uso de sus facultades y atribuciones que le confiere la Ley, que en su parte pertinente reza textualmente: *“(…) El Presidente de Directorio indica que de manera unánime se designa al Dr. Daniel Antonio Sánchez Procel como Director Ejecutivo de Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria (...)*”, acto instrumentado mediante la Acción de Personal No. DTM-0760, que rige desde el 06 de diciembre de 2023;

Que, por medio de la Acción de personal Nro. 00107-ARCSA-DTH-2024, que rige desde el 04 de marzo del 2024, se expidió el nombramiento al Mgs. Daniel Antonio Sánchez Procel, como Director Ejecutivo de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez;

En ejercicio de las atribuciones contempladas en el artículo 10 del Decreto Ejecutivo Nro. 1290 publicado en el Suplemento del Registro Oficial Nro. 788 de 13 de septiembre de 2012, reformado mediante Decreto Ejecutivo Nro. 544 de 14 de enero de 2015 publicado en el Registro Oficial 428 de 30 del mismo mes y año, la Dirección Ejecutiva de la ARCSA;

RESUELVE:

EXPEDIR LA NORMATIVA TÉCNICA SANITARIA SUSTITUTIVA PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE GASES MEDICINALES.

**TÍTULO PRELIMINAR
CAPÍTULO I
OBJETO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN**

Art. 1. - Objeto. - La presente normativa técnica sanitaria tiene por objeto establecer los requisitos y lineamientos bajo los cuales la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, otorgará el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura a los laboratorios farmacéuticos establecidos en el ámbito de aplicación de la presente normativa; con la finalidad de garantizar que los gases medicinales sean de calidad asegurada cuando lleguen a los pacientes.

Art. 2. - Ámbito de aplicación. - El ámbito regulatorio de la presente normativa es de cumplimiento obligatorio para todas 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 se comercialicen en el Ecuador, e incluye las actividades de producción, llenado, mezcla, purificación, separación, transferencia, trasvase, almacenamiento, distribución y transporte de los gases medicinales.

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.

**CAPÍTULO II
DE LAS DEFINICIONES Y ACRÓNIMOS**

Art. 3. - Para la aplicación de la presente normativa técnica sanitaria se establecen las siguientes definiciones:

Acondicionamiento: Son todas las operaciones por las cuales un producto se empaqueta y rotula para su distribución y comercialización. En otras palabras, son todas las operaciones, incluido el llenado y el etiquetado, a las que debe someterse un producto

a granel para convertirse en un producto terminado. El llenado de un producto estéril en condiciones asépticas o de un producto destinado a ser esterilizado terminalmente no se considera parte del acondicionamiento.

Acondicionamiento primario: Son las operaciones de acondicionamiento directo del producto a granel en su envase primario o inmediato. Estas operaciones incluyen el llenado, etiquetado, o identificación del producto en su envase primario.

Acondicionamiento secundario: Son las operaciones de acondicionamiento que no tienen contacto directo con el producto a granel. Incluyen la identificación del envase secundario, y otras operaciones necesarias para la distribución del producto, por ejemplo, la colocación de inserto y otros componentes.

Agencias de alta vigilancia sanitaria: Son las agencias reguladoras que han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional; aquellas agencias de los países que han sido designados como Autoridades Reguladoras Estrictas por la OMS y las Autoridades Catalogadas por la OMS.

Almacenar: Depositar, guardar, conservar y registrar productos para su posterior distribución, bajo condiciones adecuadas para el tipo de producto.

Ampliación: Aumento o extensión total o parcial del laboratorio farmacéutico certificado, siempre y cuando se realice en la misma dirección del establecimiento.

Archivo maestro: Información detallada sobre una instalación, proceso o producto específico.

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.

Autoridad catalogada por la OMS (WLA, sus siglas en inglés): Es una autoridad reguladora o un sistema regional de reglamentación que, según se haya documentado, cumple con todos los indicadores y requisitos pertinentes especificados por la Organización Mundial de la Salud para el ámbito requerido de catalogación sobre la base de un proceso establecido de evaluación comparativa y de desempeño.

Una autoridad reguladora abarca todas las instituciones que trabajan conjuntamente de manera integrada y eficaz y que son responsables de la supervisión del cumplimiento de la reglamentación en relación con los productos médicos en un país o una región determinados.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF): Es aquella parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos son consistentemente producidos y controlados según los estándares de calidad apropiados para su uso previsto y como lo requiere la autorización de comercialización. Las BPM o BPF apuntan principalmente a disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica.

Para fines de esta normativa se utilizará indistintamente los términos "Buenas Prácticas de Manufactura" o "Buenas Prácticas de Fabricación".

Calibración: Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medida (por ejemplo, peso, temperatura y pH), registro y control, o los valores representados por una medida material, y los valores conocidos correspondientes de un estándar de referencia. Deben establecerse límites para la aceptación de los resultados de la medición.

Camión cisterna: Un contenedor aislado térmicamente fijado a un vehículo para el transporte de gas licuado o criogénico. También conocido como semitrailer o tanque criogénico.

Cancelación al certificado o código de BPM: Procedimiento mediante el cual queda sin efecto jurídico un acto administrativo expedido por la ARCSA, cuando se evidencia que el laboratorio farmacéutico nacional no cumple con la normativa sanitaria.

La definición se ajusta además a la cancelación del código de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero y a la cancelación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero.

Se puede dar el caso de la cancelación voluntaria al certificado de Buenas Prácticas de manufactura del laboratorio farmacéutico nacional o extranjero y al código de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, sin perjuicio de acciones legales.

Cascada: método de llenado de cilindros que optimiza el uso de la presión del gas comprimido desde una fuente principal (como un banco de cilindros o tanque madre) hacia cilindros vacíos o parcialmente vacíos.

Certificado de análisis: Documento oficial emitido por un laboratorio acreditado por la autoridad competente o por el fabricante del producto, que certifica que un lote específico del producto ha sido analizado y cumple con las especificaciones de calidad establecidas.

Cilindro: Un recipiente, generalmente cilíndrico, adecuado para gas comprimido, licuado o disuelto, equipado con un dispositivo para regular la salida espontánea de gas a presión atmosférica y temperatura ambiente.

Código de BPM: Código alfanumérico otorgado a través de la herramienta informática que la Agencia implemente para el registro de los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Farmacéuticos de gases medicinales.

La definición se ajusta además al código de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero y al código de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero.

Colector: Equipo o aparato diseñado para vaciar y llenar al mismo tiempo uno o más recipientes de gas.

Comité auditor: Es el conjunto de personas capacitadas y designadas para llevar a cabo una auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura.

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

Contrato: Acto por el cual una parte se obliga para con otra a dar, hacer o no hacer alguna cosa. Cada parte puede ser una o muchas personas. El contrato debe estar redactado en idioma castellano.

Control de calidad: Verificación o prueba de que el lote de producción cumple con las especificaciones establecidas de identidad, pureza y seguridad.

Control de cambios: Procedimiento escrito que describe las acciones a tomar si se propone un cambio:

- a. En las instalaciones, materiales, equipos y/o procesos utilizados en la fabricación, envasado y prueba de medicamentos; o,
- b. Que pueda afectar el funcionamiento del sistema de calidad o de soporte.

Control en proceso: Controles realizados durante la producción con el fin de supervisar y, en su caso, ajustar el proceso para garantizar que el producto se ajusta a sus especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo también puede considerarse como parte del control durante el proceso.

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

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.

Deficiencia u observación mayor: Aquella anomalía que no puede ser clasificada como crítica y que ha producido o puede producir un producto que no cumpla con su autorización de mercado y puede implicar un desvío de los términos en que fue autorizada la fabricación, o desviaciones a las Buenas Prácticas de Manufactura que puedan tener impacto en la calidad del producto, pero que no representan un riesgo para la salud de las personas, o bien, sea indicativo de falla en el seguimiento satisfactorio del proceso de liberación de lotes.

Director técnico: Es el profesional 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.

Envase primario: Es el envase que está o puede estar en contacto directo con la forma farmacéutica final del producto (producto a granel).

Envase secundario: Envase definitivo o material de empaque que no está ni estará en contacto directo con la forma farmacéutica final del producto. El envase secundario incluye al producto en su envase primario.

Equipos y/o sistemas críticos de apoyo: Son los equipos y sistemas calificados que forman parte estructural del laboratorio farmacéutico para mantener la calidad del gas medicinal desde su desarrollo hasta el final, entre ellas están los sistemas de aire, gases, vapor.

Estación de envasado de gases medicinales: También conocido como transvasador (término en inglés "transfiller"), es aquel laboratorio farmacéutico que fabrica gas medicinal transfiriéndolo, ya sea en estado líquido o gaseoso, de un recipiente más grande a recipientes más pequeños, incluyendo la actividad de etiquetado. Debe cumplir con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura determinadas por la autoridad sanitaria nacional, y estarán bajo la Dirección Técnica de un profesional Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico.

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.

Fabricante: Empresa que realiza operaciones como producción, envasado, reenvasado, etiquetado y reetiquetado de productos farmacéuticos.

Fabricar: Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de la calidad, liberación, almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos, y los controles relacionados con estas operaciones.

Firma electrónica: Son los datos en forma electrónica consignados en un mensaje de datos, adjuntados o lógicamente asociados al mismo, y que puedan ser utilizados para identificar al titular de la firma en relación con el mensaje de datos, e indicar que el titular de la firma aprueba y reconoce la información contenida en el mensaje de datos.

Firma física: Es una firma autógrafa plasmada por el titular de la misma con su puño y letra, a través de la cual manifiesta su voluntad o consentimiento, de la información contenida en el documento signado.

Forma farmacéutica: Forma física que caracteriza al producto farmacéutico para facilitar su administración, tales como: gas comprimido, gas criogénico, gas licuado, etc.

Gas: Cualquier sustancia que sea completamente gaseosa a 1,013 bar y +20 °C o que tenga una presión de vapor superior a 3 bar a +50 °C.

Gas a granel: Cualquier gas medicinal, el cual ha completado todas las etapas del proceso de fabricación, antes de su acondicionamiento primario.

Gas comprimido: Un gas que, cuando se envasa bajo presión para su transporte, es completamente gaseoso a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$; esta categoría incluye todos los gases con una temperatura crítica menor o igual a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Gas criogénico o líquido criogénico: El gas, que se licúa a presión de 1,013 bares y a temperaturas inferiores a $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Gas licuado: Gas que, cuando se envasa para su transporte, es parcialmente líquido (o sólido) a temperaturas superiores de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Gas medicinal: Gas para uso médico destinado a ser administrado a pacientes, con acción farmacológica y clasificado como un producto medicinal.

Hallazgos de la auditoría: Son los resultados de la inspección y evaluación de la evidencia de la auditoría recopilada de acuerdo a criterios o lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura.

Haz de cilindros: Un conjunto de cilindros unidos entre sí, interconectados por un colector, transportados y utilizados como una unidad.

Laboratorio farmacéutico de gases medicinales o Fabricante: Establecimiento farmacéutico que fabrica gases medicinales, lo que incluye producción, cascada, distribución, llenado, mezcla, purificación, separación, transferencia y trasvase de gases medicinales. Debe cumplir con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura determinadas por la autoridad sanitaria nacional, y estarán bajo la Dirección Técnica de un profesional Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico.

Laboratorio farmacéutico certificado: Laboratorio farmacéutico que cuenta con la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

Laboratorios farmacéuticos extranjeros: Son aquellos laboratorios farmacéuticos cuyas instalaciones se encuentran ubicadas fuera del territorio ecuatoriano.

Lote: Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de modo que se espera que sea homogéneo. En ocasiones, puede ser necesario dividir un lote en varios sublotes, que posteriormente se combinan para formar un lote final homogéneo. En la fabricación continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su homogeneidad prevista. El tamaño del lote puede definirse como una cantidad fija o como la cantidad producida en un intervalo de tiempo fijo.

Maquila: Sistema de producción mediante el cual una empresa produce bienes y servicios para terceros a través de un contrato.

Materia prima: Cualquier sustancia de calidad definida utilizada en la producción de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envasado.

Máxima impureza residual teórica: Una impureza gaseosa procedente de un posible reflujo que permanece tras el pretratamiento de un cilindro antes del llenado. El cálculo de la impureza residual teórica máxima solo es relevante para gases comprimidos y supone que estos gases actúan como gases perfectos.

Medicamento: Es toda preparación o forma farmacéutica, cuya fórmula de composición expresada en unidades del sistema internacional, está constituida por una sustancia o mezcla de sustancias, con peso, volumen y porcentajes constantes, elaborada en laboratorios farmacéuticos legalmente establecidos, envasada o etiquetada para ser distribuida y comercializada como eficaz para diagnóstico, tratamiento, mitigación y profilaxis de una enfermedad, anomalía física o síntoma, o el restablecimiento, corrección o modificación del equilibrio de las funciones orgánicas de los seres humanos y de los animales.

Por extensión esta definición se aplica a la asociación de sustancias de valor dietético, con indicaciones terapéuticas o alimentos especialmente preparados, que reemplacen regímenes alimenticios especiales.

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.

Número de lote: Una combinación distintiva de números y/o letras que identifica de forma única un lote en las etiquetas, sus registros de lotes y los certificados de análisis correspondientes, etc.

Operación crítica: Una operación en el proceso de fabricación que puede causar variaciones en la calidad del producto farmacéutico.

Otras deficiencias u observaciones: Son las que detectan como fallas en la aplicación del sistema de Gestión de Calidad Farmacéutico o en la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura, que no comprometen la calidad del producto.

Plan maestro de validación: Es un documento que atañe al establecimiento en su totalidad y en el que se describe que equipos, sistemas, métodos y procedimientos que habrán de validarse y cuando lo serán. La validación y la calificación son componentes esenciales del mismo concepto. El término calificación es normalmente usado para equipos, servicios y sistemas, y validación para procesos. En este sentido, la calificación es parte de la validación.

Plazo: Se entenderá por plazo a los días calendario, es decir se contará todos los días de la semana incluidos sábados, domingos y feriados.

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

Procedimiento Operativo Estandarizado (POE): Un procedimiento escrito autorizado que proporciona instrucciones para realizar operaciones no necesariamente específicas de un producto o material determinado (p. ej., operación, mantenimiento y limpieza de equipos; validación; limpieza de instalaciones y control ambiental; muestreo e inspección). Ciertos procedimientos operativos estándar pueden utilizarse para complementar la documentación de producción maestra y de lotes específicos del producto.

Producción: Todas las operaciones involucradas en la preparación de productos farmacéuticos, desde la recepción de materiales, hasta el procesamiento, envase, empaque y reempaque, etiquetado y re etiquetado, hasta la obtención del producto terminado.

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

Producto intermedio: Producto parcialmente procesado, que debe someterse a otros procesos antes de convertirse en producto a granel.

Producto terminado: Un producto que ha sido sometido a todas las etapas de fabricación, incluido el envasado en su envase final y etiquetado.

Prueba de presión hidrostática: Prueba realizada para garantizar que los contenedores a presión puedan soportar presiones hasta la presión de diseño del contenedor.

Purga: Para eliminar el gas residual de un contenedor o sistema, primero se debe ventilar el gas residual del contenedor o sistema, luego se debe presurizar el contenedor o sistema a 2 bar y después se debe ventilar el gas utilizado para purgar a 1,013 bar.

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

Recipiente: Un recipiente criogénico (tanque, camión cisterna u otro tipo de recipiente criogénico móvil), un cilindro, un conjunto de cilindros o cualquier otro envase que esté en contacto directo con un gas.

Recipiente criogénico: Un contenedor estacionario o móvil con aislamiento al vacío, diseñado para contener gas licuado a temperaturas extremadamente bajas.

Recipiente criogénico doméstico: Un recipiente criogénico móvil diseñado para contener oxígeno líquido y dispensar oxígeno gaseoso en el hogar de un paciente.

Recipiente criogénico móvil: Un contenedor móvil aislado térmicamente diseñado para mantener el contenido en estado líquido.

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 realizarse únicamente por el laboratorio farmacéutico fabricante.

Renovación: Es el procedimiento mediante el cual, se actualiza el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, siempre y cuando se cumplan las condiciones establecidas en la presente normativa.

Respiradero: Para eliminar el gas residual de un recipiente o sistema hasta 1,013 bar abriendo el recipiente o sistema a la atmósfera.

Separación de aire: La separación del aire atmosférico en sus gases constituyentes.

Solicitante o regulado: Es la persona natural o jurídica que solicita la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, a cuyo nombre es emitido el certificado, y es el responsable jurídica y técnicamente del cumplimiento de las disposiciones descritas en la presente normativa.

Subsanar: Corregir un error en la información, documentación, proceso, o tomar acciones correctivas para cumplir con un requisito de la norma o guía de Buenas Prácticas de Manufactura.

Suspensión al certificado de Buenas Prácticas de Manufactura: Procedimiento administrativo por el cual la ARCSA deja sin efectos al código habilitante otorgado al laboratorio farmacéutico nacional, hasta que el representante legal del establecimiento resuelva el determinado proceso sanitario que originó la suspensión.

En función a las inspecciones se establecerá lo siguiente:

- Suspensión parcial: Inhabilitación únicamente a la línea o líneas de producción que afecten la calidad del producto para su uso y consumo humano y otros que defina la ARCSA;
- Suspensión total: Cuando se evidencia no cumplimiento en los sistemas críticos de apoyo, u otros que afecten la calidad del producto de todas las líneas de producción del establecimiento y otros determinados por la ARCSA.

Así mismo, estarán sujetos a la suspensión los registros sanitarios de todos los gases medicinales que se encuentren en el alcance de la certificación.

La definición se ajusta además a la suspensión del código de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero y a la suspensión del certificado de BPM emitido por ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero. La suspensión será en función a informes de incumplimiento o de alertas sanitarias que emitan las agencias reguladoras extranjeras, por caducidad del certificado de BPM emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante, y en casos que el establecimiento no

genere el proceso de renovación del código de registro del cumplimiento de BPM o del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por la ARCSA.

Sustancia activa gaseosa: Cualquier gas destinado a ser una sustancia activa para un producto médico o gas medicinal.

Tanque: Un contenedor estático aislado térmicamente diseñado para el almacenamiento de gas licuado o criogénico (también llamado recipiente criogénico fijo).

Término: Se entenderá por término a los días hábiles o laborables.

Transportar: Efectuar el transporte o la movilización de los productos farmacéuticos, con medios propios o subcontratados, bajo condiciones adecuadas para el tipo de producto.

Validación: Acción de comprobar y documentar, en concordancia con los principios de las BPM, que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistemas realmente conduce a los resultados esperados.

Válvula: Un dispositivo para abrir y cerrar contenedores.

Válvula antirretorno: Válvula automática que permite que el gas fluya únicamente en una sola dirección.

Válvula de alivio de presión: Válvula accionada a presión que se mantiene cerrada por un muelle o por otros medios y diseñada para liberar el exceso de presión automáticamente al comenzar a abrirse a una presión de ajuste y volver a cerrarse después de que la presión haya descendido por debajo de la presión de ajuste.

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

Válvula de retención de presión mínima: Una válvula de cilindro que mantiene una presión positiva por encima de la presión atmosférica en un cilindro de gas después de su uso para evitar cualquier contaminación interna del cilindro.

Venteo: Acción de despresurizar un cilindro o línea de llenado hasta la presión atmosférica.

Art. 4. - Para la aplicación de la presente normativa técnica sanitaria se establecen los siguientes acrónimos:

ARCSA o Agencia: Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

BPA/BPD/BPT: Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

MSP: Ministerio de Salud Pública.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

POE: Procedimiento Operativo Estandarizado.

RUC: Registro Único de Contribuyentes.

VUE: Ventanilla Única Ecuatoriana.

WHO: World Health Organization.

WLA: WHO Listed Authorities.

TÍTULO I DE LA CERTIFICACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS NACIONALES DE GASES MEDICINALES

CAPÍTULO I DE LAS CONSIDERACIONES GENERALES

Art. 5. - Todo laboratorio farmacéutico de gases medicinales nacionales, previo al inicio de las actividades de producción, distribución, llenado, mezcla, purificación, separación, transferencia o trasvase de gases medicinales, debe obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, así como el permiso de funcionamiento, otorgados por la ARCSA.

Art. 6. - Para la obtención del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura el laboratorio farmacéutico de gases medicinales debe cumplir con las directrices establecidas en el Anexo 1 "Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales" de la presente normativa.

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.

Durante el tiempo previo a la obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, el laboratorio farmacéutico de gases medicinales no podrá comercializar los productos fabricados en la empresa.

Art. 8. - Los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales deben contar con los siguientes cargos directivos: jefe de producción, jefe de control de calidad, jefe de aseguramiento de la calidad y director técnico. Los roles de jefe de producción, jefe de control de calidad y jefe de aseguramiento de la calidad deben ser desempeñados por

trabajadores diferentes. Sin embargo, un mismo profesional puede asumir simultáneamente las funciones de jefe de aseguramiento de la calidad y director técnico.

El jefe de control de calidad, el jefe de aseguramiento de calidad y el director técnico deben ser profesionales Químicos Farmacéuticos o Bioquímicos Farmacéuticos, cuyo título profesional debe estar registrado ante la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT), o quien ejerza sus competencias, y ante la autoridad sanitaria nacional a través de la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada (ACCESS), o quien ejerza sus competencias.

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, cuyo título profesional debe estar registrado ante la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT), o quien ejerza sus competencias. Adicionalmente el título profesional del Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico debe estar registrado ante la autoridad sanitaria nacional a través de la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada-ACCESS o quien ejerza sus competencias.

El personal clave mencionado en los incisos anteriores debe desempeñarse a tiempo completo, contar con amplio conocimiento en Buenas Prácticas de Manufactura y la experiencia práctica acorde a las responsabilidades de su puesto.

Art. 9. - La Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales tiene alcance a todas las etapas del proceso, desde la producción hasta la entrega final del gas medicinal, siempre y cuando estas actividades se realicen dentro del mismo establecimiento farmacéutico. Estas etapas incluyen, sin limitarse a: producción, llenado, mezcla, purificación, separación, transferencia, trasvase, almacenamiento, distribución y transporte.

El transporte propio o tercerizado utilizado para los gases medicinales que serán comercializados por la empresa, debe ser auditado dentro del alcance de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

En el caso que se tercerice el servicio de almacenamiento, distribución y/o transporte de sus productos, el establecimiento a contratar debe ser un establecimiento farmacéutico de gases medicinales que cuente con la certificación vigente de Buenas Prácticas y el contrato de prestación de servicios debe cumplir las consideraciones establecidas en el Art. 10 de la presente normativa.

Art. 10. - El contrato de prestación de servicios con el establecimiento farmacéutico de gases medicinales certificado debe cumplir con las siguientes consideraciones:

- a. Debe detallar la dirección y el número de los establecimientos partícipes del contrato;
- b. Debe establecer el o los servicios contratados (almacenamiento, almacenamiento crossdocking, distribución y/o transporte), según corresponda;

- 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;
- d. Si está suscrito con firma electrónica, el contrato debe adjuntarse a la solicitud en formato PDF y la firma debe permitir validar su autenticidad conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya; y
- e. Si está suscrito con firma física, el contrato debe estar legalizado ante notario público y debe presentarse en las instalaciones de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la ARCSA.

Si la prestación de servicios se realiza entre dos (2) establecimientos con el mismo RUC, únicamente debe presentarse una carta u oficio que describa el vínculo entre las partes, las direcciones y los números de los establecimientos, debiendo estar firmada por el representante legal o apoderado. La vigencia de la contratación de servicios será la misma fecha de vigencia del certificado del establecimiento que brindará los servicios.

Art. 11. - El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura tendrá una vigencia de tres (3) años a partir de la fecha de su emisión, y será renovado por periodos iguales.

Si durante la vigencia del certificado de BPM, el laboratorio farmacéutico de gases medicinales realiza alguna ampliación o modificación, se mantendrá la vigencia inicial del mismo.

Art. 12. - Las auditorías para la certificación, seguimiento y control de Buenas Prácticas de Manufactura, se realizarán conforme los lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura emitidos por la Organización Mundial de la Salud, mismos que se detallan en el Anexo 1 de la presente normativa.

Art. 13. - Toda la información que se presente a la ARCSA, para el proceso de Certificación de BPM y durante las auditorías, por el medio que la Agencia defina para el efecto, será de uso confidencial y estrictamente para los fines previstos en esta normativa, de conformidad a la ley que rige la materia.

Art. 14. - Las auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura se realizarán con los siguientes fines:

- a. Obtención de la Certificación de BPM por primera vez;
- b. Renovación de la certificación de BPM;
- c. Ampliación de áreas específicas;
- d. Seguimiento y control;

- e. Alertas sanitarias;
- f. Denuncias; y
- g. Pedido de la Autoridad Sanitaria Nacional.

CAPÍTULO II DEL PROCESO DE CERTIFICACIÓN EN BPM PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS NACIONALES DE GASES MEDICINALES

Art. 15. - Para obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, el representante legal del laboratorio farmacéutico de gases medicinales, o su delegado, debe presentar una solicitud ante la ARCSA, utilizando el medio establecido por la Agencia en el instructivo que se emita para tal fin.

Art. 16. - El formulario de solicitud debe contener la siguiente información:

- a. Nombre o razón social del laboratorio farmacéutico de gases medicinales;
- b. Dirección del establecimiento;
- c. Constitución de la compañía en el Ecuador. Cuando la razón social es una persona jurídica debe detallarse: Número de RUC, el nombramiento vigente del representante legal con reconocimiento de firma ante el notario, inscrito en el Registro Mercantil lo cual será verificado en la base de datos de la instancia administrativa competente. Cuando la razón social es una persona natural debe detallarse: Número de RUC y número de cédula de identidad; y
- d. Número de RUC y número del establecimiento.

Art. 17. - A la solicitud se deben adjuntar los siguientes requisitos:

- a. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales conforme el instructivo que la Agencia emita para el efecto, debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del Director Técnico;
- b. Croquis, mapa o ubicación georeferenciada del establecimiento;
- c. Lista de productos que fabrica la empresa, incluyendo los fabricados o maquilados a terceros, conteniendo toda la información descrita en el formato que la ARCSA establezca para el efecto;
- d. Organigrama general del laboratorio farmacéutico de gases medicinales;
- e. Categorización vigente dispuesta por el Ministerio de Producción, Comercio Exterior e Inversiones y Pesca (MPCEIP), o quien ejerza sus competencias;
- f. Contrato con el Director Técnico, el cual debe declarar el cargo de Director Técnico, debidamente registrado en el Ministerio de Trabajo, o quien ejerce sus competencias;
- g. Archivo Maestro del laboratorio farmacéutico de gases medicinales, conforme al instructivo que la Agencia emita para el efecto con la firma del Director Técnico;
- h. Plan maestro de validación, con la firma del Director Técnico;
- i. Lista de vehículos propios o tercerizados destinados para el transporte de los productos, detallando las especificaciones del vehículo, el número de placa correspondiente y condiciones de almacenamiento; conforme al formato que la ARCSA establezca para el efecto; y
- j. En el caso de contratación del servicio de almacenamiento, distribución y/o transporte se incluirá además de los requisitos anteriormente mencionados, el

número del Certificado de Buenas Prácticas vigente del establecimiento farmacéutico de gases medicinales que ofrecerá el servicio y el contrato con dicho establecimiento, el cual debe cumplir con las consideraciones descritas en el Art. 10 de la presente normativa.

Art. 18. - De la revisión de la solicitud. - Una vez ingresada la solicitud, se realizará el siguiente procedimiento:

- a. La ARCSA revisará en el término de diez (10) días, que toda la información y documentación esté correcta y completa;
- b. En el caso que se encuentre incorrecta o incompleta la información o documentación, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifique todas las observaciones realizadas en el término de ocho (8) días. El regulado tendrá máximo dos subsanaciones, cada una con el término de ocho (8) días para presentar las subsanaciones correspondientes; si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación;
- c. Una vez que la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago correspondiente al proceso de Certificación de BPM, a través del medio que la Agencia implemente para el efecto. El regulado debe efectuar el pago en el término de diez (10) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, conforme lo establecido en el instructivo que se emita para dicho fin. En caso de que el pago no se realice dentro del plazo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado;
- d. Una vez recibida la orden y comprobante de pago, la Agencia validará el pago y remitirá la factura al regulado; y
- e. La ARCSA, comunicará al establecimiento en el término máximo de veinte (20) días contados a partir de la validación del pago realizado, o en el término mínimo de tres (3) días previo a la auditoría, el personal que conformará el comité auditor que realizará la auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura y la fecha en la que se ejecutará dicha auditoría.

Art. 19. - De la auditoría.- La auditoría para obtener la Certificación de BPM será realizada por el comité auditor, conformado por un mínimo de dos (2) funcionarios técnicos Químicos Farmacéuticos o Bioquímicos Farmacéuticos de las Coordinaciones Zonales de la ARCSA, capacitados y con experiencia en auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales.

El personal técnico que integre el comité auditor debe contar con una declaración de confidencialidad vigente y, para cada auditoría que se realice, con una declaración de ausencia de conflicto de intereses. Adicionalmente debe cumplir con los principios de auditoría descritos en la norma ISO 19011:2018, o documento que lo sustituya.

Art. 20. - Durante el proceso de auditoría el representante legal del laboratorio farmacéutico, o su delegado, debe permitir el acceso al establecimiento y prestar todas las facilidades e insumos necesarios al comité auditor, con la finalidad de efectuar adecuadamente y de forma ágil todo el proceso.

Art. 21. - El representante legal del laboratorio farmacéutico, o su delegado, debe estar presente durante la apertura de la auditoría para la certificación de BPM.

Art. 22. - El director técnico del laboratorio farmacéutico de gases medicinales debe acompañar al comité auditor durante todo el proceso de auditoría. En casos fortuitos debidamente justificados, podrá el delegado del director técnico acompañar al comité auditor durante la auditoría.

Art. 23. - El comité auditor planificará, revisará, analizará, inspeccionará y evaluará toda la información, instalaciones, el proceso de fabricación y control de calidad del establecimiento, aplicando los lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura emitidos por la Organización Mundial de la Salud, mismos que se detallan en el Anexo 1 de la presente normativa.

Art. 24. - 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 no cuente con certificación de BPM o BPA/BPD/BPT) 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.

En caso de que el transporte tercerizado cuente con una certificación vigente en BPM o en BPA/BPD/BPT, el representante legal del laboratorio farmacéutico de gases medicinales, o su delegado, debe contar con el contrato correspondiente. Dicho contrato debe cumplir con las disposiciones establecidas en el Art. 10 de la presente normativa. Durante la auditoría, no se inspeccionará el transporte tercerizado certificado. La certificación del transporte debe mantenerse vigente durante todo el período de validez del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico.

Art. 25. - Durante la auditoría, se inspeccionarán y evaluarán todas las áreas con impacto directo o indirecto en la fabricación, el control de calidad, el almacenamiento, la distribución y el transporte de la sustancia activa gaseosa, producto intermedio y producto terminado. Para este fin, la ARCSA podrá utilizar evidencias fotográficas y audiovisuales. En caso de que el comité auditor considere necesario inspeccionar otras áreas, se debe garantizar el acceso a las instalaciones y documentación pertinente para verificar el cumplimiento del Anexo 1 de la presente normativa.

Art. 26. - Si durante el proceso de auditoría, se encuentra uno o más “no cumplimientos” se detallará en el acta, y se pondrá en conocimiento del representante legal o su delegado, y del director técnico del establecimiento, incluyendo el plazo para corregir o subsanar dichos “no cumplimientos”. 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.

Art. 27. - Previo al vencimiento del plazo establecido en el acta de inspección, el regulado debe ingresar el formulario de solicitud para realizar la reinspección, sin adjuntar ningún otro requisito, siempre y cuando el establecimiento mantenga las mismas condiciones declaradas en la solicitud inicial.

En el caso que se hayan realizado cambios en la información o en el establecimiento, el regulado debe ingresar el formulario de solicitud para reinspección con toda la información actualizada, de acuerdo a lo establecido en la presente normativa.

El regulado podrá solicitar a la ARCSA, por única vez, una prórroga para la reinspección 1 o reinspección 2, de un plazo máximo de tres (3) meses, siempre y cuando esté debidamente justificada; dicha solicitud se debe realizar en el término de diez (10) días previo al vencimiento del plazo establecido en el acta de inspección.

Si el regulado no ingresa el formulario de solicitud para la primera o segunda reinspección o la solicitud de prórroga en el plazo indicado, se dará por terminado el proceso y debe iniciar nuevamente el proceso de certificación, incluyendo el pago del importe a la tasa correspondiente.

Si la evaluación de la primera reinspección señala que el establecimiento ha cumplido parcialmente con los requisitos técnicos, la ARCSA podrá otorgar un nuevo y último plazo para la segunda reinspección no mayor al inicialmente concedido, que no debe superar los seis (6) meses. Se realizarán un máximo de dos (2) reinspecciones.

Si el laboratorio farmacéutico no salva la auditoría de certificación en las dos reinspecciones consecutivas en el plazo establecido, no se otorgará la certificación BPM, y el regulado debe iniciar nuevamente el proceso de certificación, incluyendo el pago del importe a la tasa correspondiente.

Art. 28. - Culminada la auditoría, el comité auditor elaborará el informe respectivo con los hallazgos de la auditoría. En caso de encontrar “no cumplimientos” se detallarán los plazos para su corrección. El informe de la auditoría será remitido oficialmente al representante legal y al director técnico del establecimiento en el término de quince (15) días, contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría.

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.

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. La participación de observadores no generará costo adicional alguno para el fabricante auditado.

Los observadores no formarán parte activa del comité auditor, ni intervendrán en la toma de decisiones, ni en la ejecución directa de las actividades de auditoría. Su función será exclusivamente la de presenciar el desarrollo del proceso con fines de aprendizaje, comprensión técnica o verificación de principios específicos.

La responsabilidad y autoridad sobre la auditoría recaerá únicamente en el comité auditor designado. En ningún caso los observadores estarán facultados para interrogar,

requerir documentación, ni emitir opiniones o juicios respecto de los hallazgos al auditado. Los observadores deben contar con la declaración de confidencialidad y, para cada auditoría en la cual participen como observador, con una declaración de ausencia de conflicto de intereses.

Art. 30. - De la emisión del Certificado BPM. - El certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, posterior al informe de auditoría como "favorable" será entregado por la ARCSA en el término de cinco (5) días, tomando como referencia el modelo de la OMS, en el que constará al menos la siguiente información:

- a. Número de certificado (código de BPM);
- b. Nombre o razón social y número de RUC del laboratorio farmacéutico de gases medicinales;
- c. Dirección y número del establecimiento;
- d. Áreas de fabricación, especificando si adicionalmente cuenta con áreas de almacenamiento, distribución y/o transporte para terceros;
- e. Tipo de gas y forma farmacéutica (gaseoso o líquido) que fabrica;
- f. Fecha de emisión y vencimiento del certificado;
- g. Nombre del representante legal del laboratorio farmacéutico de gases medicinales;
- h. Historial de Buenas Prácticas de Manufactura;
- i. Condiciones de almacenamiento y tipos de productos a almacenar, distribuir y transportar;
- j. Informe(s) de la Organización Mundial de la Salud empleado(s) como referencia para realizar la auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura;
- k. Firmas de responsabilidad del o los funcionarios competentes de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias;
- l. En caso de notificación de contratación de servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte, se declararán los datos del establecimiento farmacéutico de gases medicinales contratado y la fecha de vigencia de la contratación.

Art. 31. - La ARCSA mantendrá actualizada la base de datos respectiva de los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales certificados en Buenas Prácticas de Manufactura, dicha información se encontrará publicada en la página web de la institución o en la herramienta informática que la Agencia establezca para el efecto.

Art. 32. - De la cancelación voluntaria. - El representante legal del laboratorio farmacéutico de gases medicinales, o su delegado, podrá solicitar la cancelación voluntaria del certificado BPM, conforme el siguiente procedimiento:

- a. Ingresar a través de la herramienta informática o el medio que se determine para el efecto, una solicitud de cancelación voluntaria en la cual declare que no posee registros sanitarios vinculados al código otorgado del certificado de BPM y la justificación técnica que describa el motivo de la cancelación voluntaria, de conformidad con el instructivo que la ARCSA disponga. El o los documentos a adjuntar deben estar en formato PDF, deben estar firmados con firma electrónica que permita validar su autenticidad y no superar los 2 MB por archivo;
- b. La ARCSA revisará la solicitud en un término de quince (15) días, contados a partir del ingreso de la solicitud;

- c. De tener un criterio favorable la Agencia procederá con la cancelación del certificado BPM del laboratorio farmacéutico; y
- d. De tener un criterio no favorable la Agencia no autorizará la cancelación del certificado BPM del laboratorio farmacéutico y el representante legal o su delegado debe ingresar una nueva solicitud de cancelación con su respectiva justificación técnica.

La solicitud de cancelación voluntaria no tendrá costo.

CAPÍTULO III

DE LA NOTIFICACIÓN DE CAMBIO, MODIFICACIÓN, AMPLIACIÓN Y RENOVACIÓN PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS NACIONALES DE GASES MEDICINALES

Art. 33. - Toda notificación de cambio y modificación a la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura debe ser notificada a la ARCSA, en el término de quince (15) días de haberse suscitado la misma, para lo cual el representante legal o su delegado del laboratorio farmacéutico de gases medicinales, debe ingresar la solicitud y los requisitos descritos en el Anexo 2 o en Anexo 3 de la presente normativa, según corresponda, siguiendo el procedimiento detallado en el instructivo que la Agencia dispone para el efecto.

Art. 34. - Las notificaciones de cambio en la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura que deben comunicarse a la Agencia, son las siguientes:

- a. Cambio del responsable técnico;
- b. Cambio del director técnico;
- c. Cambio del tamaño de empresa;
- d. Cambio de equipos;
- e. Cambios de sistemas críticos de apoyo;
- f. Otras definidas por la Agencia, en el instructivo que se disponga para el efecto.

Art. 35. - Las modificaciones en la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura que deben comunicarse a la Agencia, son las siguientes:

- a. Cambio de RUC, por cambio de persona natural a jurídica, por compra/venta, cesión de derechos del establecimiento fabricante, o cualquier otra forma de transferencia de dominio;
- b. Cambio de razón social (denominación) del laboratorio farmacéutico;
- c. Cambio del representante legal;
- d. Cambio de dirección y número de establecimiento, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones;
- e. Desistimiento o eliminación de áreas de producción, líneas certificadas, vehículos o contratación de servicios;
- f. Notificación de contratación de servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte;
- g. Otras definidas por la Agencia, en el instructivo que se disponga para el efecto.

Art. 36. - Toda ampliación de áreas, cambio o ampliación de transporte debe ser autorizada por la ARCSA, para lo cual el representante legal o su delegado, debe ingresar previamente la solicitud y los requisitos descritos en el Anexo 4 de la presente normativa, de conformidad con el instructivo que se emita para el efecto.

Art. 37. - El proceso de renovación de la certificación de BPM, se realizará conforme lo descrito en el Capítulo II del Título I de la presente normativa. Para lo cual el regulado debe presentar la solicitud de renovación de la certificación de BPM, con al menos seis (6) meses previos a la fecha de vencimiento del certificado; sin perjuicio de que se inicien las acciones legales respectivas por la caducidad del certificado durante el proceso de la renovación.

El certificado emitido a través del proceso de renovación tendrá un periodo de vigencia idéntico al otorgado por primera vez.

Art. 38. - De manera excepcional, el representante legal del laboratorio farmacéutico de gases medicinales, o su delegado, podrá solicitar una prórroga a la vigencia de su certificado de BPM durante el proceso de renovación. Esta solicitud debe seguir el procedimiento descrito en el instructivo que la Agencia disponga para el efecto y se aprobará solo si se cumplen con las siguientes condiciones:

- a. Que la solicitud de renovación del certificado de BPM haya sido presentada con al menos seis (6) meses de anticipación a la fecha de vencimiento del certificado vigente;
- b. Que el laboratorio farmacéutico no haya registrado alertas, denuncias confirmadas por problemas de calidad ni se hayan detectado "no cumplimientos" en las auditorías de seguimiento y control realizadas en el último periodo de vigencia del certificado;
- c. Que se haya confirmado el pago correspondiente al proceso de renovación; y
- d. Que el establecimiento cuente con una fecha asignada para la inspección inicial del proceso de renovación.

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.

Art. 39. - El representante legal del laboratorio farmacéutico de gases medicinales, o su delegado, cuya vigencia del certificado de BPM ha sido prorrogada no podrá solicitar prórroga a la fecha de inspección inicial.

Art. 40. - En el caso que durante la auditoría de renovación o de ampliación del certificado de BPM se identifique uno o más "no cumplimientos" que técnicamente afecten 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. En el término de cinco (5) días, contados a partir de la recepción del informe de la auditoría, el regulado podrá presentar el debido descargo del o los "no cumplimientos" levantados, a través del medio que la Agencia determine para el efecto.

Si el regulado no presenta las evidencias respectivas en el tiempo estipulado en el inciso anterior o las mismas no solventan el o los “no cumplimientos”, 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, incluyendo aquellos laboratorios farmacéuticos que cuenten con una certificación prorrogada.

En caso que las evidencias presentadas, subsanen documentalmente el o los “no cumplimientos” levantados, la Agencia programará y notificará la fecha de reinspección, sin previa solicitud del regulado, para constatar la información de subsanación ingresada. Si la Agencia constata que el o los “no cumplimientos” se mantienen, la ARCSA 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, incluyendo aquellos que cuenten con una certificación prorrogada.

Art. 41. - Si los “no cumplimientos” técnicamente no afectan directamente la calidad del producto, el regulado podrá solicitar hasta dos (2) reinspecciones consecutivas. De no corregir los “no cumplimientos” la ARCSA 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.

CAPÍTULO IV DE LAS AUDITORÍAS DE SEGUIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS NACIONALES

Art. 42. - Las auditorías de seguimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, se realizarán aplicando los lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura emitidos por la Organización Mundial de la Salud, mismos que se detallan en el Anexo 1 de la presente normativa y conforme el instructivo que la Agencia disponga para el efecto.

Art. 43. - Durante la vigencia del certificado de BPM, se realizarán auditorías de seguimiento, al menos una vez, aplicando un enfoque de gestión de riesgos. El objetivo será verificar que el laboratorio farmacéutico mantiene el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura y las condiciones que dieron origen a la certificación. El comité auditor también cotejará todas las notificaciones de cambio y/o modificaciones que el laboratorio farmacéutico haya comunicado a la Agencia.

Art. 44. - El informe de la auditoría de seguimiento será remitido oficialmente al representante legal del establecimiento en el término de quince (15) días, contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría de seguimiento.

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.

Art. 46. - En el caso que durante la auditoría de seguimiento se encuentre un “no cumplimiento” que técnicamente no afecta 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, incluyendo el plazo para corregir o subsanar dichos “no cumplimientos”. El plazo establecido dependerá del “no cumplimiento”, mismo que no debe superar los tres (3) meses, y se contará a partir del último día de la auditoría.

Art. 47. - La Agencia programará y notificará la fecha de reinspección 1 o reinspección 2, sin previa solicitud del regulado, para constatar que el o los “no cumplimientos” encontrados hayan sido solventados. Si el o los “no cumplimientos” se mantienen, 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.

TÍTULO II DE LA CERTIFICACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS DE GASES MEDICINALES

CAPÍTULO I DE LAS CONSIDERACIONES GENERALES

Art. 48. - Los laboratorios farmacéuticos extranjeros que fabriquen gases medicinales para comercializarlos en Ecuador deben obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) emitido por la ARCSA antes de solicitar el registro sanitario nacional. Se exceptúan de este requisito los laboratorios que cumplan con las Buenas Prácticas de Manufactura emitidas por una autoridad catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a las cuales la Agencia reconocerá dicho cumplimiento.

El cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura verificado por una autoridad catalogada por la OMS debe registrarse en la herramienta informática que la Agencia implemente para el registro de las BPM extranjeras, conforme lo descrito en el Capítulo IV del Título II de la presente normativa.

Art. 49. - Para la obtención del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura el laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales debe cumplir con las directrices establecidas en el Anexo 1 “Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales” de la presente normativa.

Art. 50. - Los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales deben contar con los siguientes cargos directivos: jefe de producción, jefe de control de calidad, jefe de aseguramiento de la calidad y director técnico/persona autorizada. Los roles de jefe de producción, jefe de control de calidad y jefe de aseguramiento de la calidad deben ser desempeñados por trabajadores diferentes. Sin embargo, un mismo profesional puede asumir simultáneamente las funciones de jefe de aseguramiento de la calidad y director técnico/persona autorizada.

El jefe de control de calidad, el jefe de aseguramiento de calidad y el director técnico/persona autorizada deben ser profesionales Químicos Farmacéuticos o Bioquímicos Farmacéuticos, o su equivalente en el país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero. 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.

El personal clave mencionado en los incisos anteriores debe desempeñarse a tiempo completo, contar con amplio conocimiento en Buenas Prácticas de Manufactura y la experiencia práctica acorde a las responsabilidades de su puesto.

Art. 51. - La Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos extranjeros tiene alcance únicamente a la línea o líneas de fabricación solicitadas.

Art. 52. - El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura tendrá una vigencia de tres (3) años a partir de la fecha de su emisión, y será renovado por periodos iguales, previa inspección, cuando aplique.

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.

Art. 53. - Las auditorías para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, se realizarán conforme los lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura emitidos por la Organización Mundial de la Salud, mismos que se detallan en el Anexo 1 de la presente normativa.

Art. 54. - Toda la información que se presente a la ARCSA, para el proceso de Certificación de BPM y durante las auditorías, por el medio que la Agencia defina para el efecto, será de uso confidencial y estrictamente para los fines previstos en esta normativa, de conformidad a la ley que rige la materia.

Art. 55. - Las auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura a los laboratorios farmacéuticos extranjeros se realizarán con los siguientes fines:

- a. Obtención de la Certificación de BPM por primera vez;
- b. Renovación de la certificación de BPM, cuando aplique;
- c. Inclusión de línea(s) de fabricación;
- d. Alertas sanitarias;
- e. Denuncias; y
- f. Otros que la Agencia establezca en el instructivo que se emita para dicho fin.

CAPÍTULO II DEL PROCESO DE CERTIFICACIÓN EN BPM PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS DE GASES MEDICINALES

Art. 56. - Para obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, el representante legal del establecimiento farmacéutico que solicitará en el Ecuador el registro sanitario del o los gases medicinales, en adelante “regulado”, debe presentar una solicitud ante la ARCSA, utilizando el medio establecido por la Agencia en el instructivo que se emita para tal fin.

Art. 57. - El formulario de solicitud debe contener la siguiente información:

- a. Datos generales del establecimiento farmacéutico nacional que solicitará el registro sanitario en el Ecuador: Nombre o razón social, número de RUC, dirección y número del establecimiento, y el nombre, número de cédula y correo del representante legal;
- b. Datos generales del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales: Nombre o razón social del laboratorio, dirección y correo electrónico.

Art. 58. - A la solicitud se deben adjuntar los siguientes requisitos:

- a. Nombramiento del representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero, o su equivalente;
- b. Nombre y número del documento de identidad del director técnico / persona autorizada del laboratorio farmacéutico extranjero;
- c. Autorización del laboratorio farmacéutico extranjero para solicitar la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a la ARCSA;
- d. Licencia sanitaria o documento equivalente vigente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
- e. Nombre del o los gases medicinales para el cual solicita la verificación de buenas prácticas de manufactura;
- f. Nombre y domicilio completo del o los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación del producto;
- g. Archivo maestro del sitio, conforme el Anexo 14 “Directrices para la elaboración de un archivo maestro del sitio”, emitida en el Informe Nro. 45 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS Nro. 961 del 2011;
- h. Plan maestro de validación;
- i. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura debidamente llenada, declarando de manera expresa su veracidad con la firma del director técnico/persona autorizada; y
- j. Informes de la revisión anual de la calidad del o los gases medicinales, de los dos (2) últimos años, los cuales deben incluir al menos una revisión anual de:
 - i. Controles críticos en proceso, resultados de pruebas de producto terminado y especificaciones;
 - ii. Todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas y su investigación;
 - iii. Todas las desviaciones o incumplimientos significativos, sus investigaciones relacionadas y la eficacia de las acciones correctivas y preventivas implementadas;
 - iv. Todos los cambios realizados en los procesos, métodos analíticos, materias primas, materiales de empaque o proveedores críticos;
 - v. Los resultados del programa de estabilidad continua y cualquier tendencia adversa (si corresponde);

- vi. Todas las devoluciones, quejas y retiradas relacionadas con la calidad del producto, y las investigaciones realizadas en ese momento;
- vii. La idoneidad de cualquier otra acción correctiva previa del producto, proceso o equipo;
- viii. El estado de cualificación de los equipos pertinentes utilizados para la fabricación y el envasado de gases medicinales; y
- ix. Acuerdos con los proveedores (para garantizar su actualización).

Art. 59. - De la revisión de la solicitud. - Una vez ingresada la solicitud, se realizará el siguiente procedimiento:

- a. La ARCSA verificará que toda la información y documentación esté correcta y completa;
- b. En el caso que se encuentre incorrecta o incompleta la información o documentación, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifique todas las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días. El regulado tendrá máximo dos (2) subsanaciones, cada una con el término de treinta (30) días para presentar las subsanaciones correspondientes; si la documentación o información no se presenta en el tiempo establecido o continúa incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación;
- c. Una vez que la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago correspondiente al proceso de Certificación de BPM, a través del medio que la Agencia implemente para el efecto. El regulado debe efectuar el pago en el término de veinte (20) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, conforme lo establecido en el instructivo que se emita para dicho fin. En caso de que el pago no se realice dentro del plazo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado;
- d. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al regulado;
- e. La ARCSA convocará a una reunión de planificación al regulado, a la cual podrá asistir el representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero. En esta reunión se definirá el alcance de la certificación y se fijará una fecha tentativa para la auditoría, la cual debe realizarse en un plazo máximo de seis (6) meses desde la reunión de planificación; y
- f. Posteriormente, la Agencia confirmará la fecha de la auditoría con un mínimo de veinte (20) días de anticipación y comunicará el personal que conformará el comité auditor al regulado, con al menos cinco (5) días antes de la realización de la auditoría en el laboratorio farmacéutico extranjero.

Art. 60. - De la auditoría.- La auditoría para obtener la Certificación de BPM será realizada por el comité auditor, conformado por un mínimo de tres (3) y un máximo de cinco (5) funcionarios técnicos Químicos Farmacéuticos o Bioquímicos Farmacéuticos de las Coordinaciones Zonales de la ARCSA, capacitados y con experiencia en auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de gases medicinales.

El personal técnico que integre el comité auditor debe contar con una declaración de confidencialidad vigente y, para cada auditoría que se realice, con una declaración de

ausencia de conflicto de intereses. Adicionalmente debe cumplir con los principios de auditoría descritos en la norma ISO 19011:2018, o documento que lo sustituya.

Art. 61. - Durante el proceso de auditoría el fabricante debe permitir el acceso al establecimiento y prestar todas las facilidades e insumos necesarios al comité auditor, con la finalidad de efectuar adecuadamente y de forma ágil todo el proceso. En caso que el comité auditor requiera de un traductor al idioma castellano durante la auditoría el mismo tiene que ser proporcionado por el laboratorio farmacéutico extranjero, caso contrario no se podrá realizar la auditoría respectiva.

Art. 62. - El representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero, o se delegado, debe estar presente durante la apertura de la auditoría para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

Art. 63. - El director técnico/persona autorizada del laboratorio farmacéutico de gases medicinales debe acompañar al comité auditor durante todo el proceso de auditoría. En casos fortuitos debidamente justificados, podrá el delegado del director técnico acompañar al comité auditor durante la auditoría.

Art. 64. - El comité auditor planificará, revisará, analizará, inspeccionará y evaluará toda la información, instalaciones, proceso de fabricación y control de calidad vinculados a la línea o líneas de fabricación en el alcance del requerimiento de certificación. Para este fin, la ARCSA podrá utilizar evidencias fotográficas y audiovisuales. En caso de que el comité auditor considere necesario inspeccionar otras áreas, se debe garantizar el acceso a las instalaciones y documentación pertinente para verificar el cumplimiento del Anexo 1 de la presente normativa.

Art. 65. - Durante la auditoría de certificación al laboratorio farmacéutico extranjero, la línea o líneas de fabricación que se encuentren en el alcance del requerimiento de certificación deben encontrarse en fabricación en alguna de sus etapas. Adicionalmente se verificará las condiciones bajo las cuales se realizará el transporte del producto terminado y los controles a ejecutar, desde el laboratorio farmacéutico extranjero hasta el Ecuador.

Art. 66. - Si durante la auditoría de certificación, se encuentra uno o más "no cumplimientos", los mismos deben ser resueltos hasta la reunión de cierre de la auditoría, caso contrario se dará por culminada la auditoría y en un plazo de tres (3) meses, contados a partir de la reunión de cierre, el comité auditor evaluará el riesgo de los "no cumplimientos" evidenciados y la Agencia emitirá al regulado el informe no favorable de cumplimiento de BPM a través de la herramienta informática que la Agencia implemente para el efecto.

El laboratorio farmacéutico extranjero que obtenga un informe no favorable de cumplimiento de BPM por parte de la Agencia, no podrá solicitar una reinspección, debiendo iniciar nuevamente el proceso de certificación, ingresando la solicitud, con los requisitos descritos en el Art. 57 y Art. 58 de la presente normativa, incluyendo el pago de la tasa correspondiente.

Art. 67. - Si el laboratorio farmacéutico extranjero cumple con las directrices de buenas prácticas de manufactura descritas en el Anexo 1 de la presente normativa, en un plazo de tres (3) meses contados a partir de la reunión de cierre de la auditoría, la Agencia emitirá al regulado el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, a través de la herramienta informática que la Agencia implemente y se le otorgará un código de certificación de BPM.

Art. 68. - De la participación de observadores durante la auditoría. - 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.

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. La participación de observadores no generará costo adicional alguno para el regulado.

Los observadores no formarán parte activa del comité auditor, ni intervendrán en la toma de decisiones, ni en la ejecución directa de las actividades de auditoría. Su función será exclusivamente la de presenciar el desarrollo del proceso con fines de comprensión técnica o verificación de principios específicos.

La responsabilidad y autoridad sobre la auditoría recaerá únicamente en el comité auditor designado. En ningún caso los observadores estarán facultados para interrogar, requerir documentación, ni emitir opiniones o juicios respecto de los hallazgos al auditado. Los observadores deben contar con la declaración de confidencialidad y, para cada auditoría en la cual participen como observador, con una declaración de ausencia de conflicto de intereses.

Art. 69. - De la emisión del Certificado BPM. - El certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, contendrá al menos la siguiente información, tomando como referencia el modelo de la OMS:

- a. Número de certificado (código de BPM);
- b. Nombre o razón social del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales;
- c. Dirección y número del establecimiento, según corresponda;
- d. Línea(s) de fabricación;
- e. Tipo de gas y forma farmacéutica (gaseoso o líquido) que fabrica;
- f. Fecha de emisión y vencimiento del certificado;
- g. Historial de Buenas Prácticas de Manufactura, cuando aplique;
- h. Informe(s) de la Organización Mundial de la Salud empleado(s) como referencia para realizar la auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura;
- i. Condiciones de almacenamiento;
- j. Nombre del solicitante del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura en el Ecuador;
- k. Firmas de responsabilidad del o los funcionarios competentes de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias.

Art. 70. - La ARCSA mantendrá actualizada la base de datos respectiva de los laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales certificados en Buenas Prácticas de Manufactura por la Agencia, dicha información se encontrará publicada en la página web de la institución o en la herramienta informática que se establezca para el efecto.

Art. 71. - El registro del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura o la certificación de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero por parte de la ARCSA, no tiene implícita la aprobación de la inscripción del registro sanitario en el país.

Art. 72. - La ARCSA realizará el seguimiento y control de las Buenas Prácticas de Manufactura de los laboratorios farmacéuticos extranjeros que exportan gases medicinales al Ecuador, a través de controles posregistro aplicados a los gases medicinales comercializados en el país, de conformidad con la planificación anual que la Agencia establezca con base en un enfoque de gestión de riesgos.

Art. 73. - De la cancelación voluntaria. - El regulado podrá solicitar la cancelación voluntaria del certificado BPM, conforme el siguiente procedimiento:

- a. Ingresar a través de la herramienta informática o el medio que se determine para el efecto, una solicitud de cancelación voluntaria en la cual declare que no posee registros sanitarios vinculados al código otorgado del certificado de BPM y la justificación técnica que describa el motivo de la cancelación voluntaria, de conformidad con el instructivo que la ARCSA disponga. El o los documentos a adjuntar deben estar en formato PDF, deben estar firmados con firma electrónica que permita validar su autenticidad y no superar los 2 MB por archivo;
- b. La ARCSA revisará la solicitud en un término de quince (15) días, contados a partir del ingreso de la solicitud;
- c. De tener un criterio favorable la Agencia procederá con la cancelación del certificado BPM del laboratorio farmacéutico;
- d. De tener un criterio no favorable la Agencia no autorizará la cancelación del certificado BPM del laboratorio farmacéutico y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de cancelación con su respectiva justificación técnica.

La solicitud de cancelación voluntaria no tendrá costo.

CAPÍTULO III DE LA MODIFICACIÓN Y RENOVACIÓN PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS DE GASES MEDICINALES

Art. 74. - Para realizar una modificación a la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura otorgada por la ARCSA, la misma debe ser notificada previamente a la Agencia ingresando la solicitud respectiva y los requisitos descritos en el Anexo 5 de la presente normativa.

Art. 75. - Las modificaciones en la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura que deben comunicarse a la Agencia, son las siguientes:

- a. Cambio de razón social (denominación) del laboratorio farmacéutico extranjero;
- b. Cambio de dirección y número de establecimiento, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones;
- c. Desistimiento o eliminación de áreas de producción o líneas certificadas;
- d. Cambios de equipos;
- e. Cambios de sistemas críticos de apoyo;
- f. Cambio del representante legal del establecimiento farmacéutico solicitante del registro sanitario en el Ecuador;
- g. Otros definidos por la Agencia, en el instructivo que se disponga para el efecto.

Art. 76. - Una vez ingresada la solicitud de modificación se procederá con el siguiente procedimiento:

- a. La ARCSA verificará que la solicitud y los requisitos adjuntos se encuentren correctos y completos,
- b. Si la solicitud y/o requisitos se encuentran incompletos o incorrectos, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifiquen las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días;
- c. En el caso que las observaciones no hayan sido solventadas adecuadamente o no hayan sido resueltas en el tiempo estipulado, la ARCSA dará por cancelado el proceso de modificación de la certificación de BPM y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de modificación;
- d. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la Agencia emitirá la orden de pago por modificación del certificado de BPM. El regulado debe efectuar el pago en el término de veinte (20) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, conforme lo establecido en el instructivo que se emita para dicho fin. En caso de que el pago no se realice dentro del plazo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado, y el regulado debe ingresar una nueva solicitud;
- e. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al regulado; y
- f. La Agencia registrará dicha modificación en el historial del laboratorio farmacéutico extranjero y emitirá el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura actualizado, cuando aplique.

Art. 77. - Para renovar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero, el regulado debe presentar la solicitud de renovación de la certificación de BPM, a través de la herramienta informática o el medio que se determine para el efecto de conformidad con el instructivo que la ARCSA disponga, adjuntando los requisitos detallados en el Anexo 6 de la presente normativa.

Art. 78. - La solicitud de renovación con los documentos adjuntos debe ser presentada con al menos ocho (8) meses plazo, previo a la fecha de vencimiento del certificado; sin perjuicio de que se inicien las acciones legales respectivas por la caducidad del certificado durante el proceso de la renovación. En el caso que el laboratorio farmacéutico extranjero ha tenido modificaciones que no han sido comunicadas y

aprobadas previamente por la Agencia, el regulado debe adjuntar adicionalmente todos los requisitos actualizados descritos en el Art. 58 de la presente normativa.

El certificado emitido a través del proceso de renovación tendrá un periodo de vigencia idéntico al otorgado por primera vez.

Art. 79. - Una vez ingresada la solicitud de renovación se realizará el siguiente procedimiento:

- a. La ARCSA verificará que la solicitud y los requisitos adjuntos se encuentren correctos y completos,
- b. Si la solicitud y/o requisitos se encuentran incompletos o incorrectos, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que se rectifiquen las observaciones realizadas en el término de treinta (30) días;
- c. En el caso que las observaciones no hayan sido solventadas adecuadamente o no hayan sido resueltas en el tiempo estipulado, la ARCSA ejecutará las siguientes acciones:
 - i. Dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM; e,
 - ii. Iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación, hasta que el regulado presente todos los requisitos completos y correctos.
- d. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA determinará en función del riesgo del producto y del establecimiento, si se requiere o no realizar una inspección al laboratorio farmacéutico extranjero para otorgar la renovación del certificado de BPM, y se continuará con los siguientes pasos dependiendo el resultado del análisis de riesgo:

Requiere inspección previa a la renovación de la certificación de BPM

- i. La Agencia comunicará al regulado el requerimiento obligatorio de una inspección previa a otorgar la renovación de la certificación de BPM. El regulado en el plazo de dos (2) meses, contados a partir de la comunicación de requerir una inspección para la renovación de la certificación de BPM, debe ingresar a través de la herramienta informática que la Agencia implemente para el efecto, de acuerdo al instructivo que se disponga, el formulario de solicitud de inspección y los requisitos actualizados descritos en el Art. 57 y Art. 58 de la presente normativa, siempre y cuando los mismos no hayan sido presentados con la solicitud de renovación;
- ii. Para la revisión de la solicitud de inspección por renovación de la certificación de BPM, se seguirán los mismos pasos descritos en los literales a., b. y c. del presente artículo;
- iii. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago para la inspección por renovación de la certificación de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros. El regulado debe efectuar el pago en el término de veinte (20) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, conforme lo establecido en el instructivo que se emita para dicho fin. En caso de que el pago no se realice dentro del plazo

- establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de renovación;
- iv. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al regulado;
 - v. La ARCSA convocará a una reunión de planificación con el regulado, a la cual podrá asistir el representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero. En esta reunión se fijará una fecha tentativa para la auditoría, la cual debe realizarse en un plazo máximo de seis (6) meses desde la reunión de planificación;
 - vi. Posteriormente, la Agencia confirmará la fecha de la auditoría con un mínimo de veinte (20) días de anticipación y comunicará el personal que conformará el comité auditor al regulado, con al menos cinco (5) días antes la realización de la auditoría en el laboratorio farmacéutico extranjero;
 - vii. Para la ejecución de la auditoría por renovación del certificado de BPM se aplicarán las mismas consideraciones detalladas en los artículos comprendidos del 60 al 66 la presente normativa; y
 - viii. Si el informe de la auditoría es favorable, la Agencia emitirá el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero renovado. Si el informe de la auditoría es no favorable, la Agencia dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM e iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación.

No requiere inspección previa a la renovación de la certificación de BPM

- i. La Agencia emitirá la orden de pago para la renovación del certificado de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros sin inspección previa. El regulado debe efectuar el pago en el término de veinte (20) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, conforme lo establecido en el instructivo que se emita para dicho fin. En caso de que el pago no se realice dentro del plazo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, la ARCSA ejecutará las siguientes acciones:
 - Dará por cancelado el proceso de renovación de la certificación de BPM; e,
 - Iniciará el debido proceso administrativo para suspender provisionalmente los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación, hasta que el regulado presente todos los requisitos completos y correctos.
- ii. La ARCSA en el término de quince (15) días validará el comprobante de pago y emitirá la factura al regulado.
- iii. Una vez validado el pago la ARCSA emitirá el certificado de BPM renovado.

Art. 80. - De manera excepcional, el regulado podrá solicitar una prórroga a la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero durante el proceso de renovación. Esta solicitud debe seguir el procedimiento descrito en el instructivo que la Agencia disponga para el efecto y se aprobará solo si se cumplen con las siguientes condiciones:

- a. Que la solicitud de renovación del certificado de BPM haya sido presentada con al menos ocho (8) meses de anticipación a la fecha de vencimiento del certificado vigente;
- b. Que el laboratorio farmacéutico no haya registrado alertas, denuncias confirmadas por problemas de calidad ni se hayan detectado "no cumplimientos" en inspecciones realizadas por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico en el último periodo de vigencia del certificado;
- c. Que el o los gases medicinales importados, fabricados por el laboratorio farmacéutico, no hayan registrado alertas o denuncias confirmadas por problemas de calidad; y
- d. Que se haya confirmado el pago correspondiente al proceso de renovación.

En caso de aprobarse la prórroga de vigencia, esta se otorgará por una sola vez y tendrá una duración de tres (3) meses plazo, contados a partir de la fecha propuesta para el cierre de la inspección inicial del proceso de renovación.

Art. 81. - En el caso que durante la auditoría de renovación del certificado de BPM se encuentre uno o más "no cumplimientos" que técnicamente afecten directamente la calidad del producto, y el mismo no es resuelto hasta la reunión de cierre de la auditoría, la ARCSA 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, así como la suspensión provisional de los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de la certificación.

Art. 82. - Para incluir una o más líneas de fabricación en la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura emitida por la ARCSA, el regulado debe ingresar los requisitos actualizados descritos en el Art. 57 y Art. 58 de la presente normativa. El proceso de certificación de la nueva línea o líneas de fabricación se llevará a cabo conforme lo detallado en el Capítulo II del Título II.

CAPÍTULO V

DEL REGISTRO DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS DE GASES MEDICINALES

Art. 83. - Los laboratorios farmacéuticos extranjeros que fabriquen gases medicinales destinados a su comercialización en el Ecuador deben cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) durante todo el periodo del ciclo de vida del producto. El solicitante o titular del registro sanitario del gas medicinal debe registrar y mantener actualizado dicho cumplimiento en la herramienta informática que la Agencia implemente para el registro de las BPM extranjeras, conforme al instructivo que la ARCSA disponga para el efecto.

Art. 84. - Para el registro del cumplimiento de las BPM de los laboratorios farmacéuticos extranjeros, el solicitante o titular del registro sanitario en el Ecuador, debe ingresar una solicitud a la ARCSA, a través de la herramienta informática o el medio que se determine para el efecto, de conformidad con el instructivo que la Agencia disponga para dicho fin, adjuntado los requisitos descritos en el Anexo 7 de la presente normativa.

Art. 85. - Una vez ingresada la solicitud para el registro del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales, se debe realizar el siguiente procedimiento:

- a. La ARCSA revisará en el término de quince (15) días, que toda la información y documentación esté completa y correcta;
- b. En el caso que la información o documentación se encuentre incompleta o incorrecta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas. El regulado tendrá máximo dos (2) subsanaciones, cada una con el término de sesenta (60) días para presentar las subsanaciones correspondientes; si transcurrido este tiempo la documentación o información continua incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación;
- c. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago correspondiente al registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, a través del medio que la Agencia implemente para el efecto. El regulado debe efectuar el pago en el término de diez (10) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, conforme lo establecido en el instructivo que se emita para dicho fin. En caso de que el pago no se realice dentro del plazo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado;
- d. Una vez recibida la orden y comprobante de pago, la Agencia validará el pago y remitirá la factura al regulado;
- e. La ARCSA registrará el cumplimiento de las BPM en la herramienta informática que se defina para el efecto y otorgará un código de registro del cumplimiento de BPM. El código de registro obtenido debe ingresarse en el formulario de inscripción, modificación y renovación al registro sanitario en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), en la sección Datos de Solicitante en el campo que corresponda, conforme se indique en el instructivo que la ARCSA disponga para el efecto;
- f. El registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero tendrá la misma vigencia del documento emitido por la autoridad catalogada por la OMS. En caso excepcional, si el documento no indica fecha de vigencia ni tampoco existe algún pronunciamiento o comunicado oficial por parte de la autoridad emisora, mediante el cual se establezca la vigencia de dichos documentos, la vigencia del registro del cumplimiento de las BPM en el Ecuador será el plazo máximo de dos (2) años, contado a partir de la fecha de expedición del documento.

Art. 86. - La ARCSA mantendrá actualizada la base de datos respectiva de los laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales con código de registro del cumplimiento de las BPM, dicha información se encontrará publicada en la página web de la institución y/o en la herramienta informática que la Agencia establezca para el efecto.

Art. 87. - En caso de existir cambios en la información registrada del laboratorio farmacéutico extranjero, el solicitante o titular del registro sanitario debe ingresar una solicitud de modificación al cumplimiento de las BPM, adjuntado los requisitos descritos en el Anexo 8 de la presente normativa, y siguiendo el procedimiento detallado en el instructivo que la Agencia dispone para el efecto.

Art. 88. - Las modificaciones en la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura que deben comunicarse a la Agencia, son las siguientes:

- a. Cambio de razón social del solicitante o titular del registro sanitario en el territorio nacional;
- b. Cambio de razón social del sitio de fabricación del laboratorio farmacéutico extranjero;
- c. Cambio de dirección del laboratorio farmacéutico extranjero, únicamente cuando se trate de un cambio de nomenclatura, pero siguen manteniendo las mismas instalaciones;
- d. Inclusión o eliminación de áreas o líneas de producción;
- e. Inclusión o eliminación de países en los cuales se comercializa el gas medicinal;
- f. Otros definidos por la Agencia, en el instructivo que se disponga para el efecto.

Art. 89. - Para la renovación del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, el solicitante o titular del registro sanitario debe ingresar la solicitud de renovación, a través de la herramienta informática o el medio que se determine para el efecto de conformidad con el instructivo que la ARCSA disponga, adjuntado los requisitos actualizados descritos en el anexo 9 de la presente normativa.

El regulado debe presentar la solicitud con al menos treinta (30) días término, previos a la fecha de vencimiento del documento a través del cual se sustenta el cumplimiento de las BPM emitido por la autoridad catalogada por la OMS; sin perjuicio a que se inicien las acciones legales respectivas en el caso que el código de registro se caduque y el regulado no haya solventado las observaciones que hubiera emitido la Agencia. Cuando el código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero caduque mientras la Agencia se encuentra en proceso de revisión de la documentación ingresada, no se ejercerá ningún tipo de acción legal.

En casos excepcionales durante el proceso de renovación del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, la ARCSA extenderá la vigencia del código de registro por un (1) año, contado a partir del ingreso de la solicitud de renovación en la herramienta informática o el medio que se determine para el efecto, siempre y cuando el solicitante o titular del registro sanitario presente un documento emitido por la autoridad competente que otorgó la certificación de BPM inicialmente en el cual se detalle que el establecimiento se encuentra en proceso de renovación. Si el documento en mención es emitido de forma física el mismo debe presentarse debidamente apostillado o consularizado según corresponda; si el documento es digital debe poderse descargar directamente del portal web oficial de la autoridad emisora, para exceptuarse la apostilla o consularización del mismo.

Dentro del plazo descrito en el inciso anterior, el solicitante o titular del registro sanitario debe ingresar la respectiva evidencia que el cumplimiento de las BPM ha sido renovado, a través de la herramienta informática o el medio que se determine para el efecto de conformidad con el instructivo que la ARCSA disponga; caso contrario la Agencia iniciará las acciones legales respectivas por la caducidad del código de registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero.

Art. 90. - Una vez ingresada la solicitud de modificación o de renovación del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, se debe realizar el siguiente procedimiento:

- a. La ARCSA revisará en el término de quince (15) días, que toda la información y documentación esté completa y correcta;
- b. En el caso que la información o documentación se encuentre incompleta o incorrecta, la ARCSA devolverá la solicitud al regulado para que rectifique todas las observaciones realizadas. El regulado tendrá máximo dos (2) subsanaciones, cada una con el término de sesenta (60) días para presentar las subsanaciones correspondientes; si transcurrido este tiempo la documentación o información continua incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, indicando las causas de la cancelación;
- c. Cuando toda la información y documentación esté correcta y completa, la ARCSA emitirá la orden de pago correspondiente al proceso de modificación o renovación del código de cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, a través del medio que la Agencia implemente para el efecto. El regulado debe efectuar el pago en el término de diez (10) días, utilizando los canales de pago oficiales de la Agencia, conforme lo establecido en el instructivo que se emita para dicho fin. En caso de que el pago no se realice dentro del plazo establecido, o si el regulado no remite a la ARCSA la orden y comprobante de pago cuando este no haya sido efectuado en línea, el proceso será cancelado;
- d. Una vez recibida la orden y comprobante de pago, la Agencia validará el pago y remitirá la factura al regulado; y
- e. La ARCSA aprobará la modificación o renovación del código de registro del cumplimiento de las BPM en la herramienta informática o el medio que se determine para el efecto.

Art. 91. - El solicitante o titular del registro sanitario podrá solicitar la cancelación voluntaria del código de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero realizando el siguiente procedimiento:

- a. Ingresar a través de la herramienta informática o el medio que se determine para el efecto, una solicitud de cancelación voluntaria en la cual declare los registros sanitarios vinculados al código otorgado y la justificación técnica que describa el motivo de la cancelación voluntaria, de conformidad con el instructivo que la ARCSA disponga. El o los documentos a adjuntar deben estar en formato PDF, deben estar firmados con firma electrónica que permita validar su autenticidad y no superar los 2 MB por archivo;
- b. La ARCSA revisará la solicitud en un término de quince (15) días, contados a partir del ingreso de la solicitud;
- c. De tener un criterio favorable la Agencia procederá con la cancelación del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero y con la cancelación de los registros sanitarios vinculados a dicho código;
- d. De tener un criterio no favorable la Agencia no autorizará la cancelación del código de registro del cumplimiento de las BPM del laboratorio farmacéutico extranjero y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de cancelación con su respectiva justificación técnica.

La solicitud de cancelación voluntaria no tendrá costo.

Art. 92. - Toda la información que se presente a la ARCSA, para el proceso de registro del cumplimiento de las BPM, será de uso confidencial y estrictamente para los fines previstos en esta normativa, de conformidad a la ley que rige la materia.

Art. 93. - En el caso de cancelación o caducidad del código de registro del cumplimiento de las BPM, el regulado debe iniciar nuevamente el proceso de registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero conforme lo descrito en el Art. 84 y Art. 85 de la presente normativa.

TÍTULO III

CAPÍTULO I DEL COBRO POR DERECHOS DE SERVICIO

Art. 94. - **Para laboratorios farmacéuticos nacionales.** – Las tasas correspondientes a la certificación por primera vez, renovación o ampliación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos nacionales de gases medicinales serán equivalentes a los establecidos para los laboratorios farmacéuticos nacionales de medicamentos, conforme a lo dispuesto en el artículo 59 de la Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO, que expide la “*Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos*” (publicada en Registro Oficial No. 257, de 7 de junio de 2018), o en el instrumento jurídico que lo sustituya o modifique.

Art. 95. - La tasa correspondiente a notificaciones de cambio y modificaciones al certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico nacional será conforme lo dispuesto en la resolución referente a tasas que la Agencia emita para el efecto, misma que se visualizará en el tarifario de la Agencia.

Art. 96. - En los casos de auditorías de reinspección para subsanar no conformidades, así como en las auditorías de seguimiento y control, o aquellas derivadas de denuncias o alertas sanitarias, no se generará el cobro adicional de tasa o tarifa por concepto de prestación del servicio, por cuanto dichos conceptos ya se encuentran comprendidos dentro de la tasa correspondiente a la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

Art. 97. - **Para laboratorios farmacéuticos extranjeros.** – Las tasas correspondientes a la certificación por primera vez, renovación o por modificación de la certificación de BPM a los laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales, así como por concepto del registro del cumplimiento de BPM, su modificación o renovación, serán conforme lo establecido en la resolución referente a tasas que la ARCSA emita para dicho fin, lo cual se visualizará en el tarifario de la Agencia.

Art. 98. - La tasa por el servicio de inspección al laboratorio farmacéutico extranjero por motivo de: certificación, modificación, renovación de la certificación, inclusión de línea(s) de fabricación, alertas sanitarias, denuncias, u otros fines que la Agencia establezca, serán conforme lo dispuesto en el artículo 7 de la Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO, que expide el “*Reglamento para el cobro de importes por los servicios*”

brindados por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA a nivel nacional” (publicada en Registro Oficial No. 353, de 23 de octubre de 2018), o en el instrumento jurídico que lo sustituya o modifique.

CAPÍTULO II SANCIONES

Art. 99. - El incumplimiento a las disposiciones contenidas en la presente normativa será sancionado de conformidad a lo establecido en la Ley Orgánica de Salud y demás normativa legal vigente; sin perjuicio de las sanciones civiles, administrativas y penales a las que hubiera lugar.

Art. 100. - La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, podrá suspender de forma parcial o total la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura otorgada por la Agencia en los siguientes casos:

- a. Cuando se identifique en un laboratorio farmacéutico nacional uno o más "no cumplimientos" que técnicamente afectan directamente la calidad del producto, y el regulado no solventa el o los "no cumplimientos" en el tiempo establecido;
- b. Cuando se identifique en un laboratorio farmacéutico nacional uno o más "no cumplimientos" que técnicamente no afectan directamente la calidad del producto, y el regulado no corrige el o los "no cumplimientos" inicialmente identificados posterior a las dos (2) reinspecciones consecutivas;
- c. Cuando se identifique en un laboratorio farmacéutico extranjero uno o más "no cumplimientos" que técnicamente afectan directamente la calidad del producto, y el regulado no solventa el o los "no cumplimientos" hasta la reunión de cierre de la auditoría;
- d. Cuando el representante legal, director técnico/persona autorizada del laboratorio farmacéutico nacional o extranjero de gases medicinales impida el ingreso a sus instalaciones del personal de la ARCSA para ejecutar las auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura, incluyendo aquellas que sean por seguimiento y control a la certificación;
- e. Cuando el representante legal, director técnico/persona autorizada del laboratorio farmacéutico nacional o extranjero de gases medicinales no preste las facilidades para la inspección o culminación de la auditoría al establecimiento, incluyendo la negación para firmar el acta de inspección;
- f. Demás causales contempladas en la normativa legal vigente.

La Agencia podrá disponer la suspensión del certificado de BPM como medida de protección o medida cautelar, previo a la resolución de un procedimiento administrativo sancionador, en los casos en que exista riesgo grave o inminente para la salud pública. Estas medidas se aplicarán conforme a lo previsto en los artículos 180 y 189 del Código Orgánico Administrativo.

Una vez resuelto el procedimiento administrativo sancionador, la suspensión del certificado de BPM no podrá ser superior a un (1) año calendario, dependiendo de las causas que motiven dicha suspensión, plazo en el cual el laboratorio farmacéutico debe solucionar las novedades que originaron la suspensión, caso contrario se procederá a la cancelación del certificado de BPM, sin necesidad de otro trámite previo.

Art. 101. - La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, podrá cancelar de forma parcial o total la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura en las siguientes causales:

- a. Cuando se presenten alertas sanitarias confirmadas, a nivel nacional o internacional, relacionadas con la calidad del gas medicinal fabricado por el laboratorio farmacéutico;
- b. Cuando se compruebe que cualquiera de los datos suministrados en el proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura han sido debidamente acreditados como falsos;
- c. Cuando no fueron subsanadas las observaciones que originaron la suspensión de la certificación de BPM en el tiempo establecido en el acto administrativo;
- d. Cuando la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero sea cancelada por la autoridad competente del país de origen del fabricante por incumplimiento a las directrices de buenas prácticas de manufactura;
- e. Cuando el laboratorio farmacéutico nacional incurra en un tercer incumplimiento, siempre que se evidencie dos (2) suspensiones consecutivas durante la vigencia del certificado, sin perjuicio de las acciones civiles y penales que hubiera lugar;
- f. Demás causales contempladas en la normativa legal vigente.

Art. 102. - La suspensión, cancelación o caducidad del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico nacional de gases medicinales lleva implícita la clausura del establecimiento y del inicio del proceso administrativo para la suspensión o cancelación de los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de dicha certificación.

La suspensión, cancelación o caducidad del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero de gases medicinales lleva implícito el inicio del proceso administrativo para la suspensión o cancelación de los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de dicha certificación.

Art. 103. - El código de registro del cumplimiento de las BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros, posterior del respectivo proceso administrativo, será suspendido por la ARCSA cuando el cumplimiento de las BPM extranjeras fuera objeto de suspensión o caducidad, por parte de la autoridad catalogada por la OMS reconocida.

El código de registro del cumplimiento de las BPM de laboratorios farmacéuticos extranjeros, posterior del respectivo proceso administrativo, será cancelado por la ARCSA cuando el cumplimiento de las BPM extranjeras fuera cancelado por parte de la autoridad catalogada por la OMS reconocida.

Art. 104. - La suspensión, cancelación o caducidad del código de registro del cumplimiento de las BPM extranjeras lleva implícito el inicio del proceso administrativo para la suspensión o cancelación de los registros sanitarios que se encuentren en el alcance de código de registro.

DISPOSICIONES GENERALES

PRIMERA. – Los laboratorios farmacéuticos nacionales que se instalen por primera vez, desde la entrada en vigencia de la presente normativa, deben obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura cumpliendo con las directrices establecidas en el Anexo 1 de la presente normativa.

SEGUNDA. - No se puede comercializar los productos que hayan sido fabricados sin certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

TERCERA. - Los laboratorios farmacéuticos que tuvieran el certificado BPM caducado, o fueran objeto de suspensión parcial o total, o cancelación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, se les suspenderá o cancelará el permiso de funcionamiento y los registros sanitarios de los gases medicinales que se encuentren vinculados; así mismo no podrán fabricarlos, comercializarlos, distribuirlos y/o transportarlos.

En el caso de cancelación o caducidad del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico nacional o del certificado de BPM emitido por la ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero, el regulado debe iniciar nuevamente el proceso de certificación de acuerdo a lo descrito en el Capítulo II del Título I o en el Capítulo II del Título II de la presente normativa, según corresponda, incluyendo el pago del importe a la tasa correspondiente a la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

CUARTA. - El representante legal del laboratorio farmacéutico nacional de gases medicinales, o su delegado, debe notificar de manera previa a la ARCSA sobre cualquier auditoría externa de Buenas Prácticas de Manufactura que vaya a ser realizada por autoridades sanitarias extranjeras. Dicha notificación permitirá que, de acuerdo con su disponibilidad y competencias, el comité auditor de la ARCSA pueda participar en calidad de observador.

Asimismo, el informe que contenga los resultados de la auditoría externa debe ser remitido a la ARCSA. La omisión de esta entrega será considerada como un factor para la recategorización del nivel de riesgo del establecimiento.”

QUINTA. - En el evento de que se desista o se cancele un trámite de certificación, notificación de cambio, modificación, renovación o ampliación de Buenas Prácticas de Manufactura, así como un proceso de registro, modificación o renovación del cumplimiento de BPM de un laboratorio farmacéutico extranjero, el importe cancelado por el regulado no será objeto de devolución.

SEXTA. - La ARCSA durante las auditorías e inspecciones, podrá fotografiar, grabar o filmar, las instalaciones y/o el proceso de fabricación; con la finalidad de levantar evidencias de respaldo, mismas que tendrán el carácter de confidencial y uso exclusivo de la Agencia.

SÉPTIMA. - El establecimiento farmacéutico nacional que contrate servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte, en caso de caducidad, suspensión o cancelación del certificado de Buenas Prácticas de la empresa contratada, tendrá un plazo máximo de un (1) mes posterior a la caducidad, suspensión o cancelación del

certificado, para notificar a la ARCSA, la nueva empresa certificada en Buenas Prácticas que contratará, para realizar el almacenamiento, distribución y/o transporte de sus productos; adjuntando el respectivo contrato de prestación de servicios, el formulario de solicitud y la lista de productos que vayan a almacenar, distribuir y/o transportar.

El contrato de prestación de servicios vigente, debe cumplir con las consideraciones establecidas en el Art. 10 de la presente normativa.

El incumplimiento a lo dispuesto en la presente Disposición General dará inicio al proceso sancionatorio correspondiente, conforme lo descrito en la Ley Orgánica de Salud.

OCTAVA. - La certificación de Buenas Prácticas de Manufactura se otorga de manera individual a cada establecimiento, con la dirección o nomenclatura específica asignada por la autoridad competente.

En situaciones donde un laboratorio farmacéutico, bajo la misma razón social, disponga de líneas de producción ubicadas en instalaciones diferentes a la del establecimiento original, cada una de estas nuevas instalaciones debe contar con su propio certificado de BPM y el respectivo permiso de funcionamiento.

NOVENA. - Si durante el proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, sea por primera vez, renovación o ampliación, el laboratorio farmacéutico nacional o extranjero de gases medicinales a auditar no presta las facilidades para el acceso, inspección o culminación de la auditoría al establecimiento, incluyendo la firma del acta de inspección, la ARCSA cancelará el proceso de certificación solicitado. El representante legal o su delegado debe iniciar nuevamente el proceso de certificación, realizando un nuevo pago del importe a la tasa correspondiente.

DÉCIMA. – En casos de Emergencia Sanitaria en el Sistema Nacional de Salud, la certificación de BPM a los laboratorios farmacéuticos nacionales, la certificación de BPM a los laboratorios farmacéuticos extranjeros, y el registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero, se deben basar en las reformas y/o resoluciones que se generen para su efecto, según corresponda.

DÉCIMA PRIMERA. – Se dispone a la Dirección Administrativa Financiera y a la Dirección Técnica de Buenas Prácticas y Permisos, o quienes ejerzan sus competencias, realizar el procedimiento técnico y administrativo correspondiente para el levantamiento del importe a cobrarse por notificaciones de cambio y modificaciones al certificado de BPM para laboratorios farmacéuticos nacionales de gases medicinales, por la certificación por primera vez, modificación, renovación del certificado de BPM para laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales, y por el registro del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero, su modificación o renovación; para su posterior aprobación del Ministerio de Salud Pública y pronunciamiento favorable del Ministerio de Economía y Finanzas, o quienes ejerzan sus competencias, conforme lo dispuesto en la normativa vigente para el efecto.

DÉCIMA SEGUNDA. – La ARCSA, a través de sus Direcciones competentes, implementará la herramienta informática para la automatización del proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a laboratorios farmacéuticos de gases medicinales, nacionales y extranjeros.

DÉCIMA TERCERA. - Los documentos legales emitidos por autoridades extranjeras deben estar debidamente apostillados o consularizados según corresponda, en cumplimiento con lo descrito en la Convención de la Haya sobre la Apostilla. En caso de no contar con consulado ecuatoriano en el país de origen, el documento debe ser autenticado en el consulado ecuatoriano más cercano.

La ARCSA aceptará documentos legales emitidos por autoridades extranjeras sin la apostilla o consularización, siempre y cuando la información contenida en los mismos pueda verificarse a través del portal web oficial de la autoridad emisora.

Si el documento legal se encuentra firmado de forma manual por la autoridad emisora, el representante legal del regulado en el país debe presentar un oficio firmado electrónicamente en el cual indique el link del portal web a través del cual se podrá visualizar la información contemplada en el documento. La firma electrónica debe permitir validar su autenticidad.

Si el documento legal se encuentra firmado electrónicamente por la autoridad emisora, la firma debe permitir validar su autenticidad y el regulado debe indicar el link del portal web a través del cual se podrá visualizar la información contemplada en el documento.

La información que se verifique en línea debe estar vigente, debe poderse traducir al español o inglés y debe estar conforme la información contemplada en el documento. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no pueda traducirse, no especifique vigencia o presente inconsistencias, el documento legal debe apostillarse o consularizarse, según corresponda.

DÉCIMA CUARTA. - La ARCSA aceptará los certificados electrónicos de Buenas Prácticas de Manufactura o los certificados electrónicos de Producto Farmacéutico, que pueden descargarse en formato PDF directamente de la página oficial de la autoridad emisora, sin la respectiva apostilla o consularización, siempre y cuando el regulado presente un oficio firmado electrónicamente en el cual indique el link del portal web a través del cual se puede obtener el certificado digital. La firma electrónica del oficio debe permitir validar su autenticidad.

La información que se verifique en línea debe estar vigente, debe poderse traducir al español o inglés y debe estar conforme la información contemplada en el documento. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no pueda traducirse, no especifique vigencia o presente inconsistencias, el documento legal debe apostillarse o consularizarse, según corresponda.

DISPOSICIONES TRANSITORIAS

PRIMERA. - En el plazo de nueve (9) meses, contados a partir de la suscripción de la presente normativa, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria –

ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, actualizará los instructivos necesarios para su aplicación.

SEGUNDA. – Los laboratorios farmacéuticos nacionales de gases medicinales que cuenten con la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, previo a la entrada en vigencia de la presente normativa, deben 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 el periodo de los 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.

TERCERA. - Los titulares del registro sanitario que importen gases medicinales, deben solicitar el registro del cumplimiento de BPM del laboratorio farmacéutico de su producto otorgado por una autoridad catalogada por la OMS, en la herramienta informática que se implemente para dicho fin, en el plazo de tres (3) meses contados a partir de la publicación de dicha herramienta informática en la página web de la ARCSA.

Culminados los tres (3) meses será un requisito obligatorio en los formularios de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) para obtener el registro sanitario por inscripción, modificación o reinscripción; el ingreso del código de BPM obtenido en la herramienta informática. El código de BPM reemplazará el documento de Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o el Certificado de Producto Farmacéutico en el formulario de la VUE.

CUARTA. – Considerando el proceso actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para evaluar y designar a las "autoridades catalogadas por la OMS" (WHO-listed Authorities), se reconocerá el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que haya sido verificado por alguna de las autoridades comprendidas en la definición de "agencias de alta vigilancia sanitaria". Esta medida estará vigente hasta que concluya el período de transición establecido por la OMS para dicha designación.

Una vez finalizado dicho período de transición, solo se reconocerá el cumplimiento de BPM que haya sido verificado por una autoridad catalogada por la OMS cuya competencia incluya medicamentos y cuya función de inspección regulatoria de BPM esté debidamente catalogada por la OMS.

Posteriormente, los gases medicinales que se fabriquen en laboratorios farmacéuticos y que no cuenten con una verificación o cumplimiento de BPM emitida por una autoridad catalogada por la OMS, debe solicitar su certificación de BPM a la ARCSA. Este trámite será un requisito previo indispensable para la obtención del registro sanitario nacional, para su modificación o renovación.

QUINTA. - La ARCSA iniciará el proceso de inspecciones para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura de laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales, una vez que la Agencia emita la resolución de tasas correspondientes a la certificación por primera vez, renovación o por modificación de la certificación de BPM a los laboratorios farmacéuticos extranjeros de gases medicinales.

SEXTA. - Mientras el tarifario de la Agencia no incluya la tasa específica para las notificaciones de cambio y modificaciones en la certificación de BPM para laboratorios nacionales, o para el registro del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de laboratorios farmacéuticos extranjeros, sus modificaciones y renovación; los servicios antes mencionados se prestarán conforme a los requisitos técnicos establecidos en la presente normativa. Una vez se disponga de las tasas correspondientes, la factura de pago será un requisito indispensable para acceder a estos servicios.

DISPOSICIÓN REFORMATORIA

Elimínese la Disposición General Quinta de la Resolución No. ARCSA-DE-008-2018-JCGO, publicada en Registro Oficial 257 de 07 de junio de 2018, a través de la cual se expide la *“Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Farmacéuticos”*.

DISPOSICIÓN FINAL

Encárguese de la ejecución y verificación del cumplimiento de la presente normativa a la Coordinación General Técnica de Certificaciones y a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior, o quien ejerza sus competencias, por intermedio de las Direcciones competentes, de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

La presente normativa técnica sanitaria entrará en vigencia en el plazo de nueve (9) meses contados a partir de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial.

Dado en la ciudad de Guayaquil, el XX de diciembre de 2025.

ANEXO 1. GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA GASES MEDICINALES

El presente Anexo es una adaptación del Anexo 5 “Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales”, emitida por el “Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas” de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el Informe Nro. 56 de la Serie de Informes Técnicos Nro. 1044 del 2022.

4. Gestión de calidad

- 4.1. Las empresas dedicadas a la fabricación, control, almacenamiento y distribución de gases medicinales deben documentar, implementar y mantener un sistema de gestión de calidad integral y claramente definido. Esto es responsabilidad de la alta dirección.
- 4.2. La alta dirección también debe asumir la responsabilidad de la calidad de los gases medicinales fabricados, controlados, liberados, almacenados y distribuidos.
- 4.3. Todas las partes del sistema de calidad deben contar con recursos y mantenimiento adecuados.
- 4.4. El sistema de calidad debe incorporar los principios de buenas prácticas, que deben aplicarse a las etapas del ciclo de vida de los gases medicinales. Esto incluye pasos como la recepción de materiales, la fabricación, el llenado, las pruebas, la liberación, la distribución y la devolución del contenedor después del uso de un gas medicinal.
- 4.5. El sistema de calidad debe garantizar que:
 - a. Los gases medicinales se fabrican, controlan, almacenan y distribuyen de conformidad con las recomendaciones de este documento y otras directrices asociadas, como las buenas prácticas de laboratorio de control de calidad y las buenas prácticas de almacenamiento y distribución, cuando corresponda;
 - b. Las funciones, responsabilidades y autoridades directivas están claramente especificadas en las descripciones de puestos;
 - c. Las operaciones y otras actividades están claramente descritas en forma escrita, como los procedimientos operativos estándar (SOP) y las instrucciones de trabajo;
 - d. Se realiza la calificación de proveedores y existen acuerdos de calidad;
 - e. Se toman medidas para el suministro y uso de los contenedores y etiquetas correctos;
 - f. Están establecidos todos los controles necesarios;
 - g. Existe un sistema de gestión de riesgos de calidad;
 - h. Se realizan calibraciones y validaciones cuando es necesario;
 - i. El producto terminado se procesa y verifica correctamente según los procedimientos y especificaciones definidos;
 - j. Las desviaciones, los defectos sospechosos del producto, los resultados de pruebas fuera de especificación y cualquier otra no conformidad o incidente se informan, investigan y registran, y se aplica un nivel apropiado de análisis de causa raíz durante dichas investigaciones para identificar la causa raíz más probable;

- k. Los cambios propuestos se evalúan y aprueban antes de su implementación, considerando la aprobación regulatoria cuando sea necesario; después de la implementación de dicho cambio, se debe realizar una evaluación para confirmar que se lograron los objetivos de calidad y que no hubo un impacto adverso no deseado en la calidad del producto;
 - l. Se identifican y toman las acciones correctivas y preventivas apropiadas cuando existen procesos necesarios para garantizar la gestión de cualquier actividad subcontratada que pueda afectar la calidad e integridad del producto;
 - m. Los productos terminados no se liberan ni suministran antes de que la persona autorizada haya certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado de acuerdo con las especificaciones del producto, las recomendaciones de este documento y cualquier otra directriz pertinente a la producción, control y liberación de estos productos;
 - n. Existe un sistema para gestionar quejas, devoluciones y retiradas del mercado;
 - o. Existe un sistema de autoinspección;
 - p. Existen disposiciones satisfactorias para garantizar que los gases medicinales se llenen, almacenen, distribuyan y posteriormente manipulen de manera que se mantenga su calidad.
- 4.6. El sistema de gestión de riesgos de calidad debe cubrir un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos en la producción, llenado, control, almacenamiento y distribución de gases medicinales y, en última instancia, proteger al paciente de recibir un producto erróneo o contaminado.

Gestión de riesgos de calidad

La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático para evaluar, controlar, comunicar y revisar los riesgos para la calidad de un gas medicinal a lo largo de su ciclo de vida. Puede aplicarse tanto de forma proactiva como retroactiva.

Los principios de la gestión de riesgos de calidad son los siguientes:

- a. La evaluación del riesgo para la calidad se basa en el conocimiento científico y la experiencia con el proceso, y está vinculada, en última instancia, a la protección del paciente.
 - b. El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos de calidad es proporcional al nivel de riesgo.
- 4.7. Para la gestión de riesgos de calidad se deben aplicar los lineamientos descritos en el Anexo 2 "Guía sobre la gestión de riesgos de calidad", emitida por el "Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas" de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el Informe Nro. 47 de la Serie de Informes Técnicos Nro. 981 del 2013.

5. Personal

- 5.1. El personal involucrado en la fabricación, control, certificación o liberación de un lote, almacenamiento y distribución de gases medicinales debe poseer cualificaciones, como un diploma o título en, por ejemplo, en farmacia, ingeniería o ciencias farmacéuticas, y experiencia práctica adecuada para las funciones requeridas. Deben someterse a exámenes médicos antes del empleo y a intervalos periódicos posteriores.
- 5.2. El personal debe recibir la capacitación adecuada en las directrices pertinentes que cubren las Buenas Prácticas y los procedimientos de la empresa.
- 5.3. El personal debe ser consciente de los posibles riesgos y peligros para los productos y los pacientes.
- 5.4. El personal de los proveedores de servicios subcontratados debe recibir capacitación adecuada, especialmente cuando las actividades puedan influir en la calidad de los gases medicinales y los contenedores, como el mantenimiento y la limpieza de cilindros o válvulas.
- 5.5. El fabricante debe contar con el número suficiente de personal con la calificación necesaria y experiencia práctica. Las responsabilidades encargadas no deben ser tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad.
- 5.6. Todo el personal responsable debe tener funciones específicas, documentadas y adecuada autoridad para realizar sus responsabilidades. Sus funciones pueden estar delegadas a suplentes de un nivel de calificación satisfactoria. No debe haber vacíos o superposición de responsabilidades en lo concerniente a la aplicación de las BPM. El fabricante debe tener un organigrama.
- 5.7. Todo el personal debe estar consciente de los principios de las BPM que les afectan y recibir entrenamiento inicial y continuo, incluyendo las instrucciones sobre higiene relevantes a sus necesidades. Todo el personal debe estar motivado para apoyar la implementación y mantenimiento de altos estándares de calidad.
- 5.8. Se deben tomar medidas para prevenir el paso de personas no autorizadas a las áreas de producción o zonas de almacenamiento y control de calidad. El personal que no trabaje en estas áreas no debe usarlas como corredores o pasillos.
- 5.9. Se debe contar con un programa anual de capacitación de su personal, en temas específicos relacionados con sus labores y con el sistema de calidad. El entrenamiento debe incluir también al personal de distribución, almacenamiento y/o transporte, quienes reparten gases medicinales.
- 5.10. El adiestramiento del personal nuevo que ingrese a la planta, corresponderá a los responsables de cada área y debe ser específico de acuerdo al área de trabajo donde vayan a laborar. Se realizará mediante programas escritos y aprobados por los responsables de cada área, revisando periódicamente la efectividad del mismo y verificando su cumplimiento. Deben existir programas de evaluación del desempeño para todos los niveles de la empresa.
- 5.11. El personal obrero contratado como requisito mínimo debe tener por lo menos un grado de instrucción mínima.

- 5.12. Todo el personal de la empresa, debe tener vigente el certificado de salud, expedido por la autoridad competente. Este certificado debe renovarse cada año.
- 5.13. Al personal de planta debe proveérsele de uniformes y equipos de protección personal de acuerdo con la actividad que realice.
- 5.14. El acceso a áreas de producción debe estar restringido solo a personal autorizado, con la debida protección.
- 5.15. El fabricante debe velar en todo momento por el cumplimiento e implementación de las buenas prácticas de manufactura, de las normativas internas de la empresa, así como de aquellas normas nacionales e internacionales existentes en aspectos de seguridad NTE INEN 2266, NTE INEN-ISO 3864, o documentos que los sustituyan.

Personal Clave

- 5.16. El personal clave incluye al jefe de producción, el(los) jefe(s) de la(s) unidad(es) calidad y la persona autorizada (Director Técnico). La(s) unidad(es) de calidad generalmente comprende(n) las funciones de aseguramiento y control de calidad. En algunos casos, estas pueden estar integradas en un solo departamento. La persona autorizada también puede ser responsable de una o más de estas unidades de calidad. Normalmente los cargos claves deben ser ocupados por personal de tiempo completo. Los jefes de producción y de la(s) unidad(es) de calidad deben ser independientes uno del otro. En grandes organizaciones, puede ser necesario que se deleguen ciertas funciones, sin embargo, las responsabilidades no pueden ser delegadas.
- 5.17. El personal clave debe tener adecuada experiencia práctica en la manufactura y el aseguramiento de la calidad de los gases medicinales. Para ganar dicha experiencia, se requiere un periodo de preparación, durante el cual se ejercerán las labores bajo supervisión profesional. La educación científica y la experiencia práctica de los expertos debe ser tal que les permita emitir una opinión profesional e independiente, basada en la aplicación de principios científicos y comprendiendo los problemas prácticos encontrados en la manufactura y control de calidad de los gases medicinales.
- 5.18. Los jefes de producción y de control de calidad generalmente comparten y ejercen algunas responsabilidades en cuanto a la calidad. Estas podrán incluir:
 - a. Autorización de procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo las modificaciones;
 - b. Monitoreo y control del ambiente de manufactura;
 - c. Higiene de planta;
 - d. Validación de procesos y calibración de instrumentos de análisis;
 - e. Capacitación, incluyendo la aplicación y principios de garantía calidad;
 - f. Aprobación y monitoreo de los proveedores de materiales;
 - g. Aprobación y monitoreo de los contratos de manufactura;
 - h. Designación y monitoreo de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
 - i. Desempeño y evaluación de los controles en-proceso;

- j. Retención de registros;
 - k. Monitoreo del cumplimiento de requerimientos de las BPM;
 - l. Inspección, investigación y toma de muestras para monitorear factores que puedan afectar la calidad del producto.
- 5.19. El responsable de la producción generalmente tiene las siguientes responsabilidades:
- a. Garantizar que los productos se produzcan y almacenen de acuerdo con la documentación apropiada para obtener la calidad requerida;
 - b. Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de producción, incluidos los controles en proceso, y garantizar su estricta implementación;
 - c. Garantizar que los registros de producción sean evaluados y firmados por una persona designada, antes de su envío a la unidad de control de calidad;
 - d. Verificar el mantenimiento del departamento, locales y equipos;
 - e. Garantizar que se realicen y registren las validaciones y calibraciones apropiadas de los equipos de control y que los informes estén disponibles;
 - f. Asegurar que la capacitación inicial y continua requerida del personal de producción se lleve a cabo y se adapte según las necesidades.
- 5.20. El responsable de control de calidad generalmente tiene las siguientes responsabilidades:
- a. Aprobar o rechazar materias primas, materiales de envase o empaque, intermediarios, producto a granel y producto terminado en relación con sus especificaciones;
 - b. Evaluar registros de lotes;
 - c. Asegurar que se realicen todas las pruebas necesarias;
 - d. Aprobar instrucciones de toma de muestras, especificaciones, métodos de prueba y otros procedimientos de control de calidad;
 - e. Aprobar y monitorear los análisis hechos bajo contratación;
 - f. Revisar el mantenimiento del departamento, instalaciones y equipo;
 - g. Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las de procedimientos analíticos y las calibraciones de los equipos de control sean realizadas, datos que deben ser registrados y estar disponibles;
 - h. Asegurar que el entrenamiento inicial y continuo del personal de producción es llevado a cabo y adaptado de acuerdo a sus necesidades;
 - i. Analizar y determinar los criterios de aceptación o rechazo para los productos devueltos;
 - j. Asegurar la aplicación de un procedimiento para el retiro del producto del mercado.
- 5.21. La persona autorizada es responsable por el cumplimiento de los requerimientos técnicos y regulatorios relativos a la calidad del producto terminado y de aprobar la liberación del producto terminado para la venta.
- 5.22. La persona autorizada estará también involucrada en otras actividades incluyendo las siguientes:

- a. Implementación (y establecimiento cuando es necesario), del sistema de calidad;
 - b. Participación en el desarrollo del manual de calidad de la compañía;
 - c. Supervisión de las auditorías internas regulares o autoinspecciones;
 - d. Supervisar el departamento de control de calidad;
 - e. Participar en las auditorías externas (auditorías de proveedores);
 - f. Participar en los programas de validación.
- 5.23. La función de aprobación y liberación de un lote o producto terminado puede ser delegada a una persona designada, que posea las apropiadas calificaciones y experiencia, esta será quien liberare el producto de acuerdo al procedimiento aprobado. Esto es normalmente para garantizar la calidad mediante una revisión del lote.
- 5.24. La persona responsable por la aprobación de un lote para su liberación debe siempre asegurarse que los siguientes requerimientos se cumplan:
- a. Los requerimientos de producto dados por la autorización de comercialización (registro sanitario) y la autorización de manufactura en el lote concerniente;
 - b. Los principios y lineamientos dados por las BPM, como lo establecen los lineamientos publicados por la OMS;
 - c. Que los procesos de manufactura y análisis estén validados;
 - d. Que todas las comprobaciones y pruebas necesarias se han realizado, tomando en consideración las condiciones de producción y los registros de fabricación;
 - e. Si ha habido cambios planificados o desviaciones en la manufactura o en el control de calidad, estos han sido notificados de acuerdo con el sistema de reporte definido, antes de que cualquier producto sea liberado. Dichos cambios pueden requerir notificación y aprobación por las autoridades reguladoras de medicamentos;
 - f. Cualquier toma de muestra, inspección, prueba y revisiones han sido realizadas o iniciadas como es apropiado para cubrir los cambios planeados y las desviaciones;
 - g. Que toda la documentación necesaria acerca de la producción y el control de calidad ha sido completada y aprobada por supervisores capacitados en las disciplinas apropiadas;
 - h. Que las auditorías apropiadas, autoinspecciones y controles no programados son realizados por personal entrenado y capacitado;
 - i. Que se ha emitido aprobación por el responsable de control de calidad;
 - j. Que todos los factores relevantes han sido considerados, incluyendo los no específicamente asociados con el lote saliente en evaluación (por ejemplo: subdivisión de los lotes salida que provengan de una producción en común, factores asociados, con una línea de producción continua).

6. Documentación

- 6.1. Las especificaciones, los procedimientos operativos estándar y los documentos relacionados, según corresponda, para la fabricación, el control, el almacenamiento y la distribución de gases medicinales, deben

- establecerse, implementarse y mantenerse de acuerdo con el sistema de gestión de calidad.
- 6.2. Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse con cuidado, de acuerdo con el sistema de gestión de calidad.
 - 6.3. Los documentos deben ser autorizados (aprobados, firmados y fechados) por las personas responsables correspondientes. Ningún documento debe modificarse sin autorización y aprobación previas.
 - 6.4. Los documentos deben tener un contenido inequívoco y estar organizados de forma ordenada. El título, la naturaleza y el propósito deben estar claramente indicados.
 - 6.5. Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.
 - 6.6. No se deben utilizar documentos obsoletos. Debe evitarse la presencia simultánea de documentos vigentes y de ediciones anteriores.
 - 6.7. Cuando los documentos requieran la entrada de datos, dichas entradas deben ser claras, legibles e indelebles, de conformidad con las buenas prácticas de documentación y los requisitos de integridad de los datos.
 - 6.8. Se deben crear o completar registros cada vez que se realice cualquier acción, de forma que se puedan rastrear todas las actividades significativas. Los registros deben conservarse durante el plazo que determinen los procedimientos internos o la legislación nacional, según corresponda.
 - 6.9. Las etiquetas deben ser claras, inequívocas y cumplir con la legislación nacional.
 - 6.10. Las etiquetas de los cilindros de gases medicinales deben contener como mínimo la información recomendada en la farmacopea, cuando sea aplicable, además de la siguiente información:
 - a. El nombre del gas medicinal;
 - b. El número de lote asignado por el fabricante;
 - c. La fecha de caducidad o de consumo preferente, si corresponde;
 - d. Cualquier condición especial de almacenamiento o precaución de manipulación que pueda ser necesaria;
 - e. Instrucciones de uso;
 - f. Advertencias y precauciones;
 - g. El nombre y la dirección del fabricante y,
 - h. Fecha de la prueba (mes y año).
 - 6.11. Deben estar disponibles las especificaciones y las metodologías analíticas autorizadas.
 - 6.12. Se deben mantener registros de cada lote de gas fabricado.
 - 6.13. En el caso de que el manejo del sistema de calidad sea por medios impresos, tanto los procedimientos como las instrucciones de operación deben contener al menos los siguientes elementos:
 - a. Original y copias controladas;
 - b. Título que resuma claramente la naturaleza y el objeto del documento;
 - c. Formato y presentación adaptadas a su utilización fácil, legible y vigente;
 - d. Indicaciones y descripciones claras, precisas y comprensibles de cada acción a emprender; y,

- e. Registros con espacios suficientes y claramente definidos para el nombre y la firma del responsable de la operación, fecha, hora y otras observaciones, garantizando que cada actividad haya sido efectivamente realizada.
- 6.14. Cada entrega de un lote de producto terminado debe estar respaldada por su respectivo certificado de análisis, debidamente firmado por el responsable del control de la calidad.
- 6.15. Todos los documentos inherentes a la fabricación y al envase de un lote de producto, deben archivarlos por un (1) año posterior a la fecha de vencimiento de ese lote.

Procedimientos operativos estándar y registros

- 6.16. Los Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs) y los registros asociados deben estar disponibles al menos para:
- a. El uso del equipo;
 - b. Aparatos e instrumentos analíticos;
 - c. Mantenimiento y calibración;
 - d. Limpieza y desinfección;
 - e. Asuntos relacionados con el personal como formación, vestimenta e higiene;
 - f. Calificación y validación;
 - g. Autoinspección;
 - h. Quejas;
 - i. Retiros y,
 - j. Devoluciones.
- 6.17. Los POEs para muestreo deben especificar la persona o personas autorizadas para tomar muestras y las instrucciones de muestreo.
- 6.18. Los POEs que describen los detalles del sistema de numeración de lotes deben garantizar que cada lote de gas medicinal esté identificado con un número de lote específico.
- 6.19. Se deben mantener registros de los análisis.
- 6.20. Deben existir procedimientos escritos de liberación y rechazo, en particular para la liberación del producto terminado para la venta.
- 6.21. Se deben mantener registros de la distribución de cada lote de gas medicinal.
- 6.22. Se deben mantener registros de los equipos principales y críticos, según corresponda, de todas las operaciones de calificación, calibración, mantenimiento, limpieza o reparación, incluidas las fechas y las identidades de las personas que llevaron a cabo dichas operaciones.

7. Quejas y reclamos

- 7.1. Debe existir un procedimiento escrito que describa el manejo de las quejas y reclamos.

- 7.2. Cualquier queja y reclamo relativa a un defecto de un gas medicinal debe registrarse detalladamente e investigarse exhaustivamente.
- 7.3. Cuando sea necesario, se tomarán las medidas de seguimiento pertinentes tras la investigación y evaluación de una queja. De ser necesario, se considerará la retirada del lote o lotes.
- 7.4. Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como resultado de una queja deben registrarse y referenciarse en los registros del lote correspondiente.
- 7.5. Se debe informar a la ARCSA si un fabricante está considerando tomar medidas tras la identificación de problemas de calidad graves con un gas medicinal que puedan estar afectando a los pacientes.
- 7.6. Debe designarse una persona o departamento dentro de la compañía, que sea responsable de recibir, direccionar, gestionar y registrar toda queja o reclamo recibido.
- 7.7. Para cada reclamo se establecerá un registro, el cual debe contener al menos la información siguiente:
 - a. Naturaleza del reclamo;
 - b. Nombre del producto, presentación y número de lote;
 - c. Procedencia del reclamo;
 - d. Resultados de la investigación efectuada;
 - e. Medidas adoptadas y acciones correctivas pertinentes; y,
 - f. Observaciones.
- 7.8. Los gases medicinales objeto del reclamo deben ser identificados y colocados en cuarentena. El destino de los productos devueltos quedará en el registro del reclamo y en el récord de elaboración del lote o lotes respectivos.
- 7.9. Los registros de quejas y reclamos deben ser revisados periódicamente para ver si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial.

8. Retiros

- 8.1. Debe existir un procedimiento escrito y autorizado que describa la gestión de un retiro de gases medicinales.
- 8.2. Se debe notificar a la autoridad competente de los países en los que se retira o recupera un producto del mercado. En el caso de Ecuador, se debe notificar a la ARCSA, de conformidad con el instructivo de retiro de mercado que la Agencia dispone para el efecto.
- 8.3. El retiro de un gas medicinal debe documentarse. Se deben conservar registros.

9. Devoluciones

- 9.1. Debe existir un procedimiento escrito autorizado que describa la gestión de las devoluciones de gases medicinales, que puede incluir inspección o pruebas.

- 9.2. Una vez distribuidos, los gases medicinales sólo podrán ser devueltos en las condiciones acordadas, definidas por el fabricante.
- 9.3. Los gases medicinales devueltos deben almacenarse de forma controlada en un área específica. Los productos devueltos deben identificarse claramente y conservarse hasta que se decida qué hacer con ellos.
- 9.4. Se deben mantener registros de inventario de los gases medicinales devueltos.

10. Autoinspección, auditorías de calidad y auditorías y aprobaciones de proveedores

- 10.1. Las autoinspecciones deben realizarse de acuerdo con un procedimiento escrito y autorizado. El objetivo debe ser detectar cualquier deficiencia en la implementación de las BPM y recomendar las acciones correctivas necesarias.
- 10.2. Las autoinspecciones deben realizarse de forma rutinaria y, además, pueden realizarse en ocasiones especiales.
- 10.3. Las autoinspecciones deben ser realizadas por un equipo de personal con conocimientos en la fabricación y control de gases medicinales y que esté calificado para evaluar el cumplimiento de las BPM.
- 10.4. Las autoinspecciones deben cubrir, por ejemplo:
 - a. Personal;
 - b. Instalaciones;
 - c. Mantenimiento;
 - d. Equipos;
 - e. Producción;
 - f. Control de calidad;
 - g. Documentación, incluido el control de etiquetas;
 - h. Saneamiento e higiene;
 - i. Validación y calificación;
 - j. Liberación de lotes;
 - k. Procedimientos para el retiro de mercado;
 - l. Gestión de quejas y,
 - m. Resultados de autoinspecciones anteriores y cualquier acción correctiva adoptada.
- 10.5. Al finalizar la autoinspección se debe elaborar un informe.
- 10.6. Se deben implementar las recomendaciones pertinentes para las acciones correctivas y un programa de seguimiento eficaz. Se debe verificar la eficacia de las acciones correctivas adoptadas.
- 10.7. Las autoinspecciones pueden complementarse con una auditoría de calidad, realizada por especialistas externos o independientes. Las cualificaciones de los auditores externos deben documentarse.
- 10.8. Los proveedores y contratistas deben ser evaluados antes de su aprobación e inclusión en la lista de aprobados. La evaluación debe considerar su historial y la naturaleza de los materiales que se suministrarán o los servicios que se contratarán. Si se requiere una auditoría, esta debe determinar la

capacidad del proveedor o contratista para cumplir con las BPM o las normas aplicables.

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

Revisión anual de la calidad del producto

- 10.10. Se debe realizar una revisión anual de la calidad del producto de todos los gases medicinales. Se debe verificar la consistencia del proceso actual y la idoneidad de las especificaciones actuales, tanto para las materias primas como para el gas medicinal. Se debe resaltar cualquier tendencia e identificar mejoras en los productos y procesos. Se deben documentar las revisiones anualmente, teniendo en cuenta las revisiones anteriores. Se debe incluir al menos una revisión anual de:

- a. Controles críticos en proceso, resultados de pruebas de producto terminado y especificaciones;
- b. Todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas y su investigación;
- c. Todas las desviaciones o incumplimientos significativos, sus investigaciones relacionadas y la eficacia de las acciones correctivas y preventivas implementadas;
- b. Todos los cambios realizados en los procesos, métodos analíticos, materias primas, materiales de empaque o proveedores críticos;
- c. Los resultados del programa de estabilidad continua y cualquier tendencia adversa (si corresponde);
- d. Todas las devoluciones, quejas y retiradas relacionadas con la calidad del producto, y las investigaciones realizadas en ese momento;
- e. La idoneidad de cualquier otra acción correctiva previa del producto, proceso o equipo;
- f. El estado de cualificación de los equipos pertinentes utilizados para la fabricación y el envasado de gases medicinales; y
- g. Acuerdos con los proveedores (para garantizar su actualización).

- 10.11. La unidad encargada del aseguramiento de calidad debe garantizar que la revisión anual de la calidad del producto se realice de manera oportuna y precisa. Si el laboratorio farmacéutico de gases medicinales ha implementado un sistema uniforme de Garantía de Calidad en todas sus instalaciones (incluyendo autoauditorías periódicas in situ), puede realizar una revisión anual de la calidad del producto en lugar de una en cada instalación. Los informes de la revisión anual de la calidad del producto deben estar disponibles en cada instalación.

- 10.12. Cuando sea necesario, debe contar con un acuerdo entre las distintas partes involucradas en la revisión anual de la calidad del producto (por ejemplo, el importador y el fabricante). Este acuerdo debe definir las responsabilidades de cada una en la elaboración y evaluación de la revisión de calidad, así como en la adopción de las acciones correctivas y preventivas necesarias.

- 10.13. La unidad de control de calidad debe evaluar los resultados de esta revisión y determinar si se deben implementar acciones correctivas y preventivas, o si se debe realizar una revalidación. Se debe documentar las razones de cualquier acción correctiva. Debe contar con procedimientos para la gestión y revisión continuas de estas acciones, y revisar la eficacia de sus procedimientos durante la autoinspección.

11. Instalaciones

- 11.1. Las instalaciones donde se fabriquen gases medicinales deben estar ubicados, diseñados, construidos y mantenidos de manera adecuada a las operaciones que se realizarán.
- 11.2. La distribución y el diseño de las instalaciones deben procurar minimizar el riesgo de errores, confusiones, contaminación y contaminación cruzada. Además, debe permitir una limpieza y un mantenimiento eficaces sin ningún efecto adverso sobre la calidad de los productos.
- 11.3. Las instalaciones deben proporcionar espacio suficiente para las operaciones de fabricación, pruebas de control de calidad y almacenamiento.
- 11.4. Debe existir:
- Áreas marcadas y separadas para diferentes gases;
 - Identificación clara y segregación de cilindros y recipientes criogénicos móviles en las distintas etapas del procesamiento (por ejemplo, "cilindros llenos/recipientes criogénicos móviles", "en espera de verificación", "en espera de llenado", "en cuarentena", "certificado", "rechazado", "entregas preparadas", "cilindros vacíos/recipientes criogénicos domésticos").

Nota: El método utilizado para lograr estos distintos niveles de segregación dependerá de la naturaleza, el alcance y la complejidad de la operación general. Se podrían utilizar zonas de suelo delimitadas, particiones, barreras, señales, etiquetas u otros medios adecuados. La segregación de los productos puede lograrse electrónicamente mediante un sistema electrónico validado, siempre que se respeten las normas de los cilindros y recipientes destinados a los gases medicinales.

- 11.5. Los cilindros llenos o los recipientes criogénicos móviles deben almacenarse y transportarse de forma segura, garantizando su entrega en un estado limpio y compatible con el entorno en el que se utilizarán. Se deben establecer condiciones de almacenamiento específicas según sea necesario (por ejemplo: para mezclas de gases donde la separación de fases se produce al congelarse).
- 11.6. Los locales deben estar limpios, iluminados, ventilados y ordenados para permitir un flujo de trabajo y almacenamiento adecuado.

Áreas de control de calidad

- 11.7. El o las áreas de control de calidad deben estar separadas de las áreas de producción.
- 11.8. El o las áreas de control de calidad deben ser diseñadas de conformidad con las operaciones que en ellas se habrán de efectuar. Se debe contar con espacio suficiente para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas. Debe haber suficiente espacio para almacenamiento de las muestras, estándares de referencia (si es necesario, con refrigeración), disolventes, reactivos y registros.
- 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.
- 11.10. Puede ser necesario un cuarto separado para los instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, el contacto con la humedad excesiva y otros factores externos, o cuando sea necesario, aislar los instrumentos.

12. Equipos y servicios

- 12.1. Los equipos y servicios públicos deben seleccionarse, ubicarse, construirse y mantenerse de manera que se adapten a las operaciones que se realizarán.
- 12.2. La disposición, diseño, instalación y utilización de los equipos y servicios deben tender a minimizar el riesgo de errores y permitir una limpieza y un mantenimiento eficaces a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.
- 12.3. El equipo debe diseñarse para garantizar que se llene el gas correcto en el recipiente correcto. Normalmente no debe haber conexiones cruzadas entre tuberías que transportan diferentes gases. Si se requieren conexiones cruzadas (por ejemplo: al llenar el equipo con mezclas), la cualificación y los controles deben garantizar que no exista riesgo de contaminación cruzada entre los diferentes gases. Además, los colectores deben estar equipados con conexiones específicas. Las conexiones de las válvulas deben cumplir con lo establecido en la NTE INEN-ISO 18119, o documento que lo sustituya. El uso de conexiones que cumplan con diferentes normas en el mismo punto de llenado debe controlarse cuidadosamente, así como el uso de adaptadores necesarios en algunas situaciones para derivar los sistemas de conexión de llenado específicos.
- 12.4. Los tanques y camiones cisternas deben estar dedicados a un único tipo y calidad de gas definidos. Cuando se utilicen tanques y camiones cisternas no dedicados, se deben evaluar y controlar los riesgos de contaminación, incluyendo la aplicación de las mismas Buenas Prácticas en la producción y la aplicación de las mismas especificaciones de calidad para gases industriales y medicinales.
- 12.5. Un sistema común de suministro de gas (rampa de llenado o manifold) a colectores de gas medicinal e industrial solo es aceptable si existe un

- método validado para evitar el reflujo desde la línea de gas industrial a la línea de gas medicinal.
- 12.6. Los colectores de llenado y distribución deben estar dedicados a un solo gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales. En casos excepcionales, el llenado de gases utilizados para otros gases o fines distintos a los médicos podrá ser aceptable en colectores dedicados a gases medicinales, si está justificado y se realiza bajo control. En estos casos, la calidad de dicho gas o mezcla de gases debe ser al menos igual a la calidad requerida del gas medicinal, y deben cumplirse las normas de BPM. El llenado debe realizarse entonces por campañas.
 - 12.7. Las operaciones de reparación, mantenimiento, limpieza y purga del equipo no deben afectar negativamente la calidad de los gases medicinales. Los procedimientos deben describir las medidas que deben tomarse tras las operaciones de reparación y mantenimiento que afecten la integridad del sistema. Debe demostrarse que el equipo está libre de cualquier contaminación que pueda afectar negativamente la calidad del producto terminado antes de su uso. Se deben mantener registros.
 - 12.8. Un procedimiento debe describir las medidas que deben adoptarse cuando un camión cisterna se reincorpora al servicio de gases medicinales, por ejemplo, tras transportar gases industriales o tras una operación de mantenimiento. Esto debe incluir, por ejemplo: cambios en la documentación de servicio y pruebas analíticas. Los métodos deben estar validados.
 - 12.9. Todos los equipos para su producción y análisis deben ser calificados como aptos para su uso.
 - 12.10. Los equipos de medición y análisis críticos, deben tener un programa de mantenimiento y calibración o ajuste definido en intervalos apropiados para prevenir una posible contaminación que pueda alterar la seguridad, identidad, concentración, calidad y pureza de los gases medicinales.
 - 12.11. Las válvulas antiretorno que se usen para prevenir el retorno de material extraño o contaminación dentro de los sistemas de producción y distribución, deben ser instaladas de tal forma que un adecuado cierre evite que esto ocurra. Antes de usar una válvula antirretorno ésta debe ser validada.
 - 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.
 - 12.13. Para garantizar la estanqueidad de las tuberías se realizarán pruebas periódicas de hermeticidad en las líneas de abastecimiento.
 - 12.14. Los equipos defectuosos deben ser claramente etiquetados como defectuosos y, si es posible, deben ser retirados del área de fabricación y llenado o áreas del laboratorio para evitar su uso imprevisto.

13. Calificación y validación

- 13.1. El alcance y la extensión de la calificación y la validación deben determinarse con base en los principios de gestión de riesgos.
- 13.2. Se debe realizar una evaluación de riesgos que abarque, por ejemplo: las instalaciones, los equipos, el procesamiento, el llenado, el almacenamiento y la distribución de gases medicinales.
- 13.3. Se deben mantener procedimientos, protocolos y registros autorizados.

14. Materias primas y materiales de empaque

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

- 14.1. Adecuados procedimientos de limpieza deben ser establecidos y seguidos para prevenir que alguna contaminación o impureza ingrese al envase.
- 14.2. Los envases para gases medicinales deben tener apropiadas características técnicas que se indiquen en normas reconocidas. En cilindros para gases de alta presión regirá la NTE INEN-ISO 18119.
- 14.3. El código de colores establecido para los envases de gases medicinales está regido por lo contemplado en la NTE INEN 811.
- 14.4. Se debe realizar una inspección externa de cada cilindro, observando abolladuras, quemaduras de arco, golpes, aceite, grasa, y otros signos de daño externo, incluido fuego o daño térmico que puedan causar que un cilindro no esté aceptable o sea inseguro para su uso. Esta inspección debe hacerse en la etapa de clasificación de cilindros vacíos y quedará registrada como señal de aprobación o rechazo de los cilindros inspeccionados.
- 14.5. Los cilindros o envases que no cumplan con alguno de los requisitos establecidos para su llenado deben enviarse a mantenimiento. Una vez que han sido acondicionados, podrán ser incorporados nuevamente al proceso.
- 14.6. El gas residual contenido en los cilindros que retornan previo al llenado, será eliminado por los métodos de purga y venteo o vacío.
- 14.7. Para oxígeno y aire medicinal, se debe realizar una prueba de olor para detectar la presencia de algún olor extraño. En caso de detectarse un olor no característico, se debe enviar el cilindro a mantenimiento.
- 14.8. Una prueba de sonido es un indicador valioso de la corrosión interna. Este procedimiento debe ser desarrollado en cilindros vacíos no presurizados. En el caso de que la prueba de sonido falla, éstos deben ir a mantenimiento. Este procedimiento no debe ser realizado sobre cilindros de aluminio u otros cilindros en los que sus materiales de construcción no lo permitan.
- 14.9. En todos los cilindros de gases medicinales, se debe realizar una inspección para determinar que la prueba de presión hidrostática esté vi Nacional NTE INEN-ISO 18119.
- 14.10. La válvula colocada en los envases debe ser examinada para garantizar la ausencia de partículas, aceite o grasa, se debe observar que el cilindro posea la correcta válvula de acuerdo con la Norma NTE INEN-ISO 18119.
- 14.11. Las inspecciones mínimas que deben realizarse en las válvulas son:
 - a. Verificación de hilos de rosca dañados en la válvula o en la parte superior del vástago;
 - b. Verificar que la manija (galleta) y el vástago de la válvula no estén doblados o presenten otros signos de daño;

- c. Observar signos visibles de desgaste y corrosión en la válvula y daños visibles producidos por excesivo calor o daño producido por fuego; y,
 - d. Verificar que la válvula sea la correcta según el gas medicinal a ser llenado.
- 14.12. Antes de ser llenados los termos usados para gases medicinales, se realizarán las pruebas e inspecciones. Cumplirán con las inspecciones y especificaciones siguientes:
- a. Inspección externa del recipiente para detectar daños externos;
 - b. Inspección de todas las conexiones de entrada y salida;
 - c. Las conexiones correctas para cada tipo de gas, deben estar soldadas de forma permanente de tal modo que se eviten cambios no autorizados de los conectores;
 - d. El uso de acoples de adaptación en las conexiones, no es permitido;
 - e. Inspección básica al sistema de medición de referencia del contenido;
 - f. Inspección del rotulado de los envases: etiquetas de identificación del gas, marcas permanentes con el nombre del gas contenido. Todos los envases deben tener el nombre del gas cerca de las conexiones de ingreso y salida;
 - g. Las etiquetas deben ser de material lavable, seguro y fácilmente legible;
 - h. Todas las etiquetas dañadas deben ser removidas;
 - i. Los envases criogénicos para gases medicinales deben tener instaladas válvulas o dispositivos de no retorno, en la línea de salida del gas antes de la conexión exterior, para de esta forma asegurar que el gas no es contaminado por los procesos del cliente.

15. Producción

- 15.1. La fabricación de gases medicinales debe realizarse generalmente en equipos cerrados.

Nota: Los gases de sustancias activas pueden prepararse mediante síntesis química u obtenerse de fuentes naturales, seguidas de etapas de purificación, si es necesario (por ejemplo: en una planta de separación de aire). Cuando se utilice la separación de aire para fabricar gases de sustancias activas, el fabricante debe garantizar que el aire ambiente sea adecuado para el proceso establecido. Los cambios en la calidad del aire ambiente deben documentarse y evaluarse.

- 15.2. Se deben identificar e implementar controles para excluir los riesgos de contaminación.
- 15.3. Los datos e información de fabricación deben incluirse en los registros de cada lote de cilindros o recipientes criogénicos móviles producidos.
- 15.4. Se deben mantener registros de cada lote de gas fabricado. Estos registros deben incluir información relevante, según corresponda, como la siguiente:
- a. Nombre del producto;
 - b. Número de lote;

- c. Identificación de la persona o personas que realizan cada paso significativo;
 - d. Equipo utilizado (como colector de llenado);
 - e. Cantidad de cilindros o recipientes criogénicos móviles antes del llenado, incluyendo referencias de identificación individuales y capacidad de agua;
 - f. Operaciones de prellenado realizadas;
 - g. Parámetros clave que se necesitan para garantizar un llenado correcto en condiciones estándar;
 - h. Resultados de los controles adecuados para garantizar que los contenedores se han llenado;
 - i. Especificación del producto terminado y los resultados de las pruebas de control de calidad (incluida la referencia al estado de calibración del equipo de prueba);
 - j. Cantidad de cilindros o recipientes criogénicos móviles rechazados con referencias de identificación individuales y motivos del rechazo;
 - k. Detalles de cualquier problema o evento inusual y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones;
 - l. Etiqueta del lote, cuando corresponda;
 - m. Especificación del producto terminado y resultados de las pruebas de control de calidad (incluyendo referencia al estado de calibración del equipo de prueba) por la persona responsable, con fecha y firma;
 - n. Cantidad de lote;
 - o. Fecha de prueba y declaración de certificación;
 - p. Referencia de identificación del tanque (camión cisterna) en el que se certifica el lote;
 - q. Referencia al camión cisterna suministrador (tanque), referencia al gas de origen, según corresponda.
- 15.5. Cada cilindro lleno debe ser rastreable hasta aspectos significativos de las operaciones de producción y llenado.
- 15.6. Los cilindros y recipientes criogénicos móviles deben revisarse, prepararse, se deben llenar y almacenar de forma que se eviten confusiones. Los controles deben ser adecuados y pueden incluir etiquetado, codificación por colores, señalización o zonas separadas para facilitar la separación de cilindros y recipientes industriales y medicinales.
- 15.7. No debe haber intercambio de cilindros o recipientes criogénicos móviles utilizados para gases medicinales e industriales en o desde estas áreas, a menos que todos cumplan con las especificaciones de los gases medicinales y las operaciones de fabricación se realicen de acuerdo con las normas de BPM.
- 15.8. La producción mediante un proceso continuo, como la separación de aire, debe ser monitoreada continuamente para garantizar su calidad. Los resultados de este monitoreo deben conservarse de manera que permitan la evaluación de tendencias.
- 15.9. El traslado y suministro de gases de sustancias activas a granel deben cumplir los mismos requisitos que los de los gases medicinales.

- 15.10. El llenado de gases de sustancia activa en cilindros o en recipientes criogénicos móviles debe cumplir los mismos requisitos que los de los gases medicinales.
- 15.11. Los requisitos que se aplican a los cilindros también deben aplicarse a los haces de cilindros (excepto el almacenamiento y el transporte bajo techo).
- 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:
- a. Nombre del producto;
 - b. Número de lote;
 - c. Referencia de identificación del tanque (camión cisterna) en el que se certifica el lote;
 - d. Fecha y hora de la operación de llenado;
 - e. Identificación de la persona o personas que realizan el llenado del tanque (camión cisterna);
 - f. Identificación de la persona o personas que realizan cada paso significativo (como limpieza de línea, recepción, preparación antes del llenado, llenado);
 - g. Referencia al tanque de suministro (camión cisterna) y referencia al gas de origen, según corresponda;
 - h. Detalles relevantes sobre la operación de llenado;
 - i. Equipo utilizado (como colector de llenado);
 - j. Operaciones de prellenado realizadas;
 - k. Parámetros clave que se necesitan para garantizar un llenado correcto en condiciones estándar;
 - l. Una muestra de la etiqueta del lote;
 - m. Especificación del producto terminado y resultados de las pruebas de control de calidad (incluida la referencia al estado de calibración del equipo de prueba);
 - n. Detalles de cualquier problema o evento inusual y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de llenado y,
 - o. Declaración de certificación de la persona responsable autorizada, con fecha y firma.
- 15.13. La producción de gases medicinales se realizará tomando en cuenta las normas, especificaciones y requisitos establecidos en el presente anexos y las descritas en las farmacopeas reconocidas en el país; éstas deben aplicarse correctamente para evitar toda omisión, error, o confusión en el transcurso de las diversas operaciones.
- 15.14. El proceso de fabricación debe considerar lo siguiente:
- a. No pueden fabricarse simultáneamente gases diferentes en un mismo ambiente;
 - b. Todo proceso debe estar identificado, indicando etapa, nombre de gas y el número de lote;
 - c. Las áreas de circulación deben ser suficientemente amplias, bien delimitadas y mantenerse descongestionadas;
 - d. Las tuberías que conduzcan los diferentes tipos de fluidos deben estar instaladas e identificadas de acuerdo con un diseño específico para el

tipo de producción y cumplir con Normas INEN o normas internacionales para el manejo de gases y deben ser de fácil acceso para su limpieza; y,

- e. Los cables de electricidad y las mangueras que forman parte de los equipos en general, deben ubicarse de manera tal que no dificulten la libre circulación.

Transferencia y entrega de gas criogénico y licuado

- 15.15. La transferencia de gases criogénicos o licuados desde el almacenamiento primario, los controles previos a la transferencia deben realizarse de acuerdo con procedimientos validados diseñados para evitar cualquier contaminación. Las líneas de transferencia deben estar equipadas con válvulas antirretorno o alternativas adecuadas. Las conexiones flexibles, las mangueras de acoplamiento y los conectores deben purgarse con el gas correspondiente antes de su uso.
- 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.
- 15.17. Se podrá añadir gas a tanques que contengan la misma calidad, siempre que se analice una muestra para garantizar que la calidad del gas entregado sea aceptable. Esta muestra podrá tomarse del gas a entregar o del tanque receptor después de la entrega.

Llenado y etiquetado de cilindros y recipientes criogénicos móviles

- 15.18. Antes de llenar cilindros y recipientes criogénicos móviles, se debe determinar un lote o lotes de gas o gases, controlarlos según las especificaciones y aprobarlos para el llenado.
- 15.19. En el caso de procesos continuos, se deben realizar controles adecuados durante el proceso para garantizar que el gas cumpla con las especificaciones.
- 15.20. Los cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas deben cumplir con las especificaciones técnicas pertinentes, conforme la NTE INEN-ISO 18119 o documento que lo sustituya. Deben estar destinados a un solo gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales.
- 15.21. Los cilindros deben estar codificados por colores según la NTE INEN 811 o documento que lo sustituya. Preferiblemente, deben estar equipados con válvulas de retención de presión mínima, a menos que existan otros controles para garantizar la calidad e integridad del gas medicinal.
- 15.22. Los cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas deben revisarse antes del primer uso en producción y deben recibir el mantenimiento adecuado.
- 15.23. Las comprobaciones y operaciones de mantenimiento no deben afectar la calidad ni la seguridad del gas medicinal. El agua utilizada para las pruebas de presión hidrostática de los cilindros debe ser, como mínimo, potable.

- 15.24. Como parte de las operaciones de control y mantenimiento, los cilindros deben ser sometidos a una inspección visual interna antes de colocar la válvula para asegurarse de que no estén contaminados con agua u otros contaminantes.
- 15.25. Se debe realizar una inspección visual interna:
- Cuando los cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas son nuevos y se ponen inicialmente en servicio con gases medicinales;
 - Después de cualquier prueba de presión hidrostática o prueba equivalente en la que se retire la válvula;
 - Cada vez que se reemplaza la válvula.
- Nota:* Después de la instalación, la válvula debe mantenerse cerrada para evitar que cualquier contaminante ingrese al cilindro.
- 15.26. Las operaciones de mantenimiento y reparación de cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas son responsabilidad del fabricante del gas medicinal. En caso de subcontratación, estas tareas solo deben ser realizadas por subcontratistas autorizados, y se deben establecer contratos, incluidos acuerdos técnicos. Los subcontratistas deben ser auditados para garantizar que se mantengan los estándares adecuados.
- 15.27. Siempre que sea posible, se debe implementar un sistema para garantizar la trazabilidad de los cilindros y recipientes criogénicos móviles.
- 15.28. Las comprobaciones previas al llenado deben realizarse de acuerdo con un procedimiento autorizado. Se deben observar las siguientes comprobaciones:
- En el caso de cilindros equipados con válvula de retención de presión mínima, para una presión residual positiva en cada cilindro;
 - En el caso de cilindros que no estén equipados con válvula de retención de presión mínima, asegurarse de que no estén contaminados con agua u otros contaminantes;
 - Asegurándose de que se hayan eliminado todas las etiquetas de lotes anteriores;
 - La eliminación y sustitución de etiquetas de productos dañadas;
 - Una inspección visual externa de cada cilindro, recipiente criogénico móvil y válvula para detectar abolladuras, quemaduras por arco, residuos y otros daños, o contaminación con aceite o grasa; se debe realizar limpieza si es necesario;
 - En cada conexión de salida de cilindro o recipiente criogénico móvil para determinar que sea el tipo adecuado para el gas particular involucrado;
 - Para la fecha de la próxima prueba que se realizará a la válvula (en el caso de válvulas que necesiten ser probadas periódicamente);
 - En cilindros o recipientes criogénicos móviles, para garantizar que se han realizado todas las pruebas requeridas (como la prueba de presión hidrostática o equivalente para cilindros) y que aún son válidas;
 - Asegurándose de que cada cilindro esté etiquetado según lo requerido.
- 15.29. Se debe definir un lote para las operaciones de llenado.

- 15.30. Los cilindros y recipientes criogénicos móviles que se hayan devuelto para su recarga deben prepararse con cuidado para minimizar el riesgo de contaminación. Estos procedimientos, que deben incluir operaciones de evacuación o purga, deben validarse.
- 15.31. Deben realizarse controles apropiados para garantizar que cada cilindro o recipiente criogénico móvil se haya llenado correctamente.
- 15.32. Cada cilindro lleno debe probarse para detectar fugas utilizando un método adecuado antes de instalar el sello o dispositivo de seguridad. El método de prueba debe no introducir ningún contaminante en la salida de la válvula y, si corresponde, debe realizarse después de tomar cualquier muestra de calidad.
- 15.33. Tras el llenado, las válvulas de los cilindros deben estar equipadas con tapas para proteger las salidas de la contaminación. Los recipientes criogénicos deben estar equipados con dispositivos de seguridad.
- 15.34. Cada cilindro o recipiente criogénico móvil debe estar etiquetado. La etiqueta y el prospecto debe contener la información contemplada en la normativa vigente.
- 15.35. En el caso de gases medicinales producidos mediante la mezcla de dos o más gases diferentes (en línea antes del llenado o directamente en los cilindros), el proceso de mezcla debe validarse para garantizar que los gases se mezclen adecuadamente en cada cilindro y que la mezcla sea homogénea.
- 15.36. Los cilindros de oxígeno medicinal deben llenarse de acuerdo con un procedimiento escrito, en el que se incluyan las siguientes operaciones:
 - a. Evacuación del gas remanente contenido en el cilindro por medio de una bomba de succión, capaz de llegar a un nivel de 25 pulgadas de mercurio al nivel del mar (150 milibares de presión absoluta) o por procedimiento de purga y venteo, antes de proceder al llenado del cilindro;
 - b. Verificar el calor de compresión en cada cilindro durante el llenado;
 - c. Prueba de fugas en cilindros; y,
 - d. Es necesario comprobar la presión final de llenado y llevar un registro de este proceso.
- 15.37. Los datos incluidos en los registros de llenado deben asegurar que cada producto pueda ser trazado hacia aspectos significantes de las operaciones de llenado. Los siguientes datos deben ser anotados:
 - a. Nombre comercial;
 - b. La fecha y la hora de las operaciones de llenado;
 - c. Una referencia de la estación de llenado usada;
 - d. Una referencia de los equipos usados;
 - e. Nombre del gas;
 - f. Desarrollo de las operaciones de prellenado;
 - g. El número de serie de los cilindros que van a ser llenados y la cantidad de cilindros a ser llenados;
 - h. Las iniciales de los operadores para cada paso significativo; los resultados de las pruebas de control de calidad;

- i. Para equipos de análisis es necesario registrar la fecha de la última calibración, la especificación del gas de referencia y los resultados de la calibración;
 - j. Una muestra de la etiqueta que tenga impreso el número de lote;
 - k. Detalles de eventos inusuales, y firma de autorización para cualquier desviación a partir de las instrucciones de llenado; y,
 - l. Indicaciones de conformidad, con la fecha y firma del supervisor responsable de la operación de llenado.
- 15.38. Cada recipiente irá rotulado, con una etiqueta de identificación del producto, que contenga la siguiente información:
- a. Nombre comercial o genérico;
 - b. Nombre del gas y fórmula química;
 - c. Fórmula farmacéutica;
 - d. Para el oxígeno medicinal producido por licuefacción del aire se debe indicar en la etiqueta dicho proceso;
 - e. Indicaciones, precauciones y advertencias de uso;
 - f. Condiciones de almacenamiento;
 - g. Pictogramas de seguridad;
 - h. Número internacional de las Naciones Unidas para identificación del producto;
 - i. Nombre de la empresa productora; y,
 - j. País de origen.
- 15.39. El número de lote, la fecha de llenado y/o la fecha de expiración pueden figurar en una etiqueta adicional, adherida al recipiente, en forma firme, segura y en lugar visible.
- 15.40. Las etiquetas de identificación no necesitan ser retiradas si se encuentran en buen estado y coinciden con el producto que va a ser llenado. Solo serán retiradas aquellas que correspondan a números de lotes anteriores. No es permitido colocar etiquetas sobrepuestas.
- 15.41. Las conexiones de salida de las válvulas de los envases deben estar dotadas de un sello de seguridad que garantice la inviolabilidad del contenido.

Unidades de separación de gases del aire

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

La separación de estos tres componentes mayoritarios del aire, está basada en los puntos de ebullición de los mismos, así tenemos que se separa en primera instancia el nitrógeno cuyo punto de ebullición es de -196 grados °C, éste es adicionalmente el gas de reflujo y se utiliza para enfriar el sistema, luego se inicia la separación del oxígeno como segundo gas y cuyo punto de ebullición es de -183 grados °C y por

último obtenemos la separación del tercer gas que es el argón cuyo punto de ebullición es de -186 grados °C.

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

15.42. Toda unidad ASU debe garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura descritas en este anexo. Estos requerimientos incluirán al menos los siguientes aspectos:

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

De las instalaciones de tanques criogénicos de almacenamiento y manifold en clientes

15.43. El sistema de instalación criogénica en clientes debe constar al menos de lo siguiente:

- a. Un tanque para el almacenamiento del gas medicinal en forma líquida;
- b. Un gasificador para convertir el producto líquido en gaseoso;
- c. Accesorios tales como válvulas, reguladores de presión, economizadores entre otros;
- b. Toma eléctrica; y,
- c. Toma de agua.

- 15.44. Este sistema debe mantenerse en un área con acceso restringido y debidamente identificado.
- 15.45. Las buenas prácticas de manufactura se aplican desde el montaje del tanque de almacenamiento hasta el punto donde se conecta al sistema centralizado, debiendo controlarse al menos lo siguiente:
- Programa Anual de Entrenamiento al personal de servicio técnico;
 - Validación de los equipos e instalación realizada;
 - Que la instalación cumpla con lo establecido en las normas internacionales de la National Fire Protection Association (NFPA);
 - Realizar y registrar una auditoría de verificación para garantizar que la instalación fue realizada conforme a lo establecido en las normativas vigentes;
 - Procedimientos operacionales escritos;
 - Calibración de equipos y analizadores de prueba en donde aplique;
 - Análisis del producto final con la respectiva emisión por parte del productor del certificado correspondiente, el cual debe garantizar el cumplimiento de las especificaciones establecidas para uso medicinal. Este certificado debe contar con la revisión y aprobación de la persona autorizada por parte del cliente, antes de su introducción al sistema centralizado de gases. Cada entrega líquida, debe estar acompañada del certificado anteriormente mencionado;
 - Número de lote;
 - Sistemas de monitoreo que garanticen la disponibilidad permanente del producto.
- 15.46. Si el proveedor contrata a un tercero para la instalación de un tanque criogénico de almacenamiento de un gas medicinal en un cliente, se considerará responsabilidad del proveedor, verificar si el sistema ha sido instalado de acuerdo con las buenas prácticas de manufactura vigentes y normas internacionales de la NFPA aplicadas a esta actividad. Esta verificación debe realizarse antes de introducir el gas medicinal al sistema centralizado de gases.

Producción en sitio de oxígeno por proceso de tamiz molecular

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.

- 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.
- 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.
- 15.49. El sistema concentrador de oxígeno produce aire enriquecido con oxígeno, desde el aire ambiente a través de compresores para aire y tamices moleculares, estos sistemas son conocidos como Pressure Swing Adsorber (sistemas PSA).
 - 15.50. El sistema concentrador de oxígeno debe cumplir con los lineamientos de buenas prácticas de manufactura establecidos en el presente anexo y con los requerimientos de instalación descritos en la NTE INEN-ISO 10083.
 - 15.51. La seguridad en el suministro de los sistemas concentradores de oxígeno está dada por la instalación de un sistema PSA que comprende un sistema primario, un secundario y un suministro de reserva y debe ser diseñado para una operación automática.
 - 15.52. Cada sistema primario y secundario debe contener como mínimo:
 - a. Un compresor;
 - b. Un dispositivo de tamiz molecular;
 - c. Un analizador de oxígeno; y,
 - d. Todos los dispositivos de seguridad indicados en la NTE INEN-ISO 10083.
 - 15.53. Los componentes de los sistemas concentradores de oxígeno, incluyendo cualquier componente conectado a un dispositivo de tamiz molecular que está en contacto con aire enriquecido con oxígeno, deben ser compatibles con oxígeno 99% V/V bajo todas las condiciones de operaciones y deben estar libres de aceite, grasa y partículas sólidas.
 - 15.54. Cada compresor debe tener una conexión que le permita suministrar a otro dispositivo de tamiz molecular en el evento de una falla de su propio tamiz molecular.
 - 15.55. Posterior al dispositivo de tamiz molecular debe instalarse un filtro tipo coalescente de 0.3 micrones de 99% de eficiencia para asegurar que el producto gaseoso cumple con los requerimientos de partículas establecidos en esta sección.
 - 15.56. El suministro de reserva debe tener una capacidad nominal igual o mayor a la capacidad nominal del sistema concentrador de oxígeno y debe ser capaz de suministrar la capacidad nominal por un mínimo de 24 horas.
 - 15.57. En caso de que falle el sistema de suministro primario y secundario del concentrador de oxígeno, debe entrar en operación el sistema de suministro de reserva automáticamente. Este sistema debe estar compuesto por recipientes de presión, como cilindros, termos o tanque criogénico.
 - 15.58. Debe instalarse una válvula antiretorno en la línea de suministro del sistema concentrador de oxígeno. El suministro de reserva debe descargar gas a la red de distribución, luego de esta válvula antiretorno.
 - 15.59. El sistema concentrador de oxígeno debe tener un sistema doble de regulación de presión, que provea una presión estable y nominal de 50 psig al hospital y con válvulas de alivio de presión diseñadas para abrirse a 75 psig, conforme a la Norma NFPA99.

- 15.60. El sistema de control y monitoreo debe incluir un analizador de oxígeno para monitorear y registrar en forma continua la concentración del producto gaseoso. Este dispositivo debe incluir compensación por temperatura y por variaciones de presión barométrica para asegurar una precisión de $\pm 1\%$ del valor medido en todas las condiciones de operación.
- 15.61. Se debe contar con un sistema de análisis para el monitoreo y control de las impurezas establecidas para este tipo de producción.
- 15.62. El sistema de control y monitoreo debe efectuar cambio automático como se anota a continuación:
- De suministro primario a secundario en el evento de falla (por presión o concentración) del suministro primario; y,
 - De suministro secundario a suministro de reserva en el evento de falla (por presión o concentración) del suministro secundario.
- 15.63. Por seguridad, debe haber un segundo analizador de oxígeno independiente para monitorear y registrar continuamente la concentración final del producto gaseoso, éste debe tener las mismas características del primero.
- 15.64. Si el analizador de oxígeno independiente, detecta que el aire enriquecido con oxígeno proveniente del concentrador de oxígeno tiene una pureza inferior a la establecida en el presente reglamento, cortará automáticamente su suministro, permitiendo que sea el sistema de reserva el que abastezca de producto al hospital.
- 15.65. El sistema de control debe monitorear la concentración del oxígeno en el llenado del sistema de reserva y debe aislarlo automáticamente si la concentración de este sistema está por fuera de los límites especificados en este reglamento.
- 15.66. Se deben suministrar alarmas visuales y sonoras de operación y de emergencia para indicar:
- Un cambio del suministro primario al secundario;
 - Sistema de reserva en operación;
 - Sistema secundario de reserva en operación;
 - Fallas en los equipos de monitoreo y control incluidos en el sistema;
 - Una presión en el sistema de reserva por debajo del 50% de su valor normal;
 - Una disminución de la concentración de oxígeno por debajo de sus especificaciones;
 - Una baja presión del sistema de distribución de oxígeno (45 psig) en la red de distribución.
- 15.67. Si el sistema concentrador de oxígeno tiene un equipo para el llenado del sistema de reserva, éste debe cumplir con las normas nacionales e internacionales vigentes en esta materia NTE INEN-ISO 18119, NTE INEN-ISO 10083, así como con los requerimientos especificados en este anexo para el llenado y empaque de gas medicinal.
- 15.68. Se deben proveer medios para detener el llenado del suministro de reserva, cuando se alcance la presión de llenado especificada.

- 15.69. El sistema de llenado del sistema de reserva debe tener una válvula de alivio de sobre presión.
- 15.70. El manifold de alta presión debe ser diseñado para resistir 1.5 veces la presión máxima de suministro y debe estar equipado con una válvula de alivio, ajustada para operar al 130% de la presión máxima de trabajo, y con una capacidad equivalente a la descarga de la totalidad de la salida del compresor o compresores del sistema concentrador de oxígeno.
- 15.71. No deben llenarse cilindros o envases de presión de oxígeno 99% con un sistema concentrador de oxígeno.
- 15.72. El fabricante debe proveer la siguiente información:
- La capacidad nominal de la planta expresada en litros por minuto, corregida a condiciones estándares (0 grados °C, 101.3 kPa);
 - Instrucciones para instalación, uso y mantenimiento; y,
 - El rango de presión, temperatura y humedad del aire de entrada, y las condiciones de temperatura ambiente para la cual la planta está diseñada.
- 15.73. El fabricante debe proveer certificación de que el sistema concentrador de oxígeno ha operado por un período continuo de 72 horas, con chequeos efectuados sobre el sistema completo.
- 15.74. El gas producido en el sistema concentrador de oxígeno debe cumplir con las siguientes especificaciones:
- Concentración de oxígeno: 93% V/V a 96% V/V, siendo el balance predominantemente argón y/o nitrógeno;
 - Máxima concentración de monóxido de carbono: 5 mg/kg;
 - Máxima concentración de dióxido de carbono: 300 mg/kg;
 - Máxima contaminación de partículas: 0.5 ug/m³;
 - Máxima contaminación por hidrocarburos 0.5 mg/m³; y,
 - Máximo punto de rocío: -40 grados C a presión atmosférica estándar.

16. Control de calidad

- 16.1. Cada lote de gas medicinal (cilindros, recipientes criogénicos móviles, tanques) debe probarse de acuerdo con lo autorizado en el registro sanitario, la especificación autorizada o la farmacopea empleada de referencia y debe mantenerse un registro de análisis. Por ejemplo: un certificado de análisis.
- 16.2. El récord de elaboración o historia del lote, es el documento esencial del sistema de calidad. Constituye en la práctica, el conjunto de reportes de fabricación, empaque, y registros utilizados durante la fabricación del lote, así como protocolos de control de las etapas de producción. Por lo tanto, para que un producto terminado pueda ser enviado al almacenamiento previo a su venta y despacho, es necesario que el Departamento de Control de la Calidad emita previamente su visto bueno a la historia técnica del lote.

Muestreo

- 16.3. Debe existir un procedimiento de muestreo autorizado con un plan de muestreo para la prueba de gases medicinales.
- 16.4. En el caso de un solo gas medicinal:
- Cuando se llena a través de un colector multicilíndrico, el gas de al menos un cilindro de cada ciclo de llenado del colector debe probarse en cuanto a identidad, concentración y pureza cada vez que se cambian los cilindros en el colector;
 - Cuando se llenan los cilindros uno a uno, el gas de al menos un cilindro de cada ciclo de llenado ininterrumpido debe analizarse para comprobar su identidad, concentración y pureza.

Nota: Un ejemplo de un ciclo de llenado ininterrumpido es la producción de un turno utilizando el mismo personal, equipo y lote de gas a llenar.

- 16.5. En el caso de un gas medicinal producido mediante la mezcla de dos o más gases en un cilindro del mismo colector, se debe probar el gas de cada cilindro para determinar la identidad, concentración y pureza de cada componente.
- 16.6. En el caso de los excipientes, si los hubiera, se podrán realizar pruebas de identidad en un cilindro por cada ciclo de llenado del colector (o por ciclo de llenado ininterrumpido en el caso de cilindros que se llenen uno a la vez). Se podrán realizar pruebas en menos cilindros en el caso de un sistema de llenado automatizado validado.
- 16.7. Los gases premezclados deben seguir los mismos principios que los gases individuales cuando se realiza una prueba continua en línea de la mezcla a llenar. Los gases premezclados deben seguir el mismo principio que los gases medicinales producidos mediante la mezcla de gases en los cilindros cuando no se realiza una prueba continua en línea de la mezcla a llenar.
- 16.8. Se debe realizar la prueba del contenido de agua cuando sea necesario (tenga en cuenta los requisitos de la farmacopea).
- 16.9. Otros procedimientos de muestreo y prueba que proporcionen al menos un nivel equivalente de garantía de calidad puede justificarse.
- 16.10. Las pruebas finales de los recipientes criogénicos móviles deben incluir una prueba de análisis e identidad en cada recipiente. Las pruebas por lotes solo deben realizarse si se ha demostrado que se han mantenido las características críticas del gas restante en cada recipiente antes del relleno.

Nota: Cuando los recipientes criogénicos móviles están calientes o regresan del mercado con producto residual, el gas generado al llenar el recipiente es suficiente para purgarlo adecuadamente sin necesidad de realizar pasos de purga adicionales para eliminar cualquier contaminación atmosférica.

- 16.11. Los recipientes criogénicos retenidos por los clientes (tanques de hospitales o recipientes criogénicos domésticos) que se rellenan en el lugar desde camiones cisternas dedicados no necesitan ser muestreados después del llenado, siempre que se acompañe a la entrega un certificado de análisis del contenido del camión cisterna.
- 16.12. Los registros del análisis manual deben incluir al menos lo siguiente:

- a. Nombre del gas medicinal;
- b. Número de lote;
- c. Referencias a las especificaciones y procedimientos de prueba pertinentes, tal como se aprobaron en el registro sanitario;
- d. Resultados de pruebas y referencia a cualquier especificación (límites);
- e. Fechas y números de referencia de las pruebas;
- f. Iniciales de las personas que realizaron la prueba;
- g. Fecha e iniciales de las personas que verificaron las pruebas y los cálculos, cuando aplique y,
- h. Una declaración clara de la liberación o rechazo (o la decisión tomada) y la fecha y firma de la persona responsable designada.

16.13. Los registros del análisis automático deben incluir al menos lo siguiente:

- a. Nombre del gas medicinal, fecha y hora, e identidad de la persona que inicia la prueba. Si el acceso al sistema de muestreo y análisis está controlado, las iniciales de la persona que inicia la prueba pueden registrarse automáticamente. No es necesario que la persona que inicia la prueba pertenezca al departamento de control de calidad;
- b. Número de lote;
- c. Resultados de las pruebas, referencia a los límites de especificación y una declaración de aprobación o rechazo;
- d. Una declaración clara del cambio de estado del producto que se está probando.

Nota: En sistemas automatizados, la persona que inicia la prueba puede ser la misma responsable del llenado de los cilindros. La aprobación formal de los resultados de la prueba puede ser realizada remotamente por la persona responsable para indicar su aprobación o rechazo.

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.

16.15. No se requieren muestras de referencia y de retención, a menos que se especifique lo contrario.

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

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

- 16.18. El producto en los tanques estacionarios de clientes, llenado directamente desde el semitrailer, no necesita ser analizado, siempre y cuando ese lote venga acompañado del correspondiente certificado de análisis emitido por el productor.
- 16.19. Los gases que se utilizan como patrones en la calibración y/o ajuste de equipos de análisis, deben mantenerse identificados en forma adecuada, deben tener su respectivo certificado de análisis, de acuerdo con las especificaciones indicadas en cada caso.
- 16.20. Los productos rechazados, deben ventearse o destruirse conforme a procedimientos escritos.
- 16.21. Todos los envases de gases medicinales devueltos al fabricante sin que hayan sido usados y que no posean los sellos de seguridad (termoencogibles), deben ser identificados como producto rechazado y ventearse su contenido, de forma tal que se garantice que ningún producto devuelto sea entregado a un nuevo cliente.
- 16.22. Toda compra de insumos debe responder a especificaciones técnicas definidas. Los proveedores deben ser calificados.
- 16.23. A su ingreso a la planta, todo insumo debe ser examinado desde el punto de vista de su conformidad, tanto en su integridad como en su identificación.

Producción y análisis por contrato

- 16.24. La producción y análisis por contrato deben ser correctamente definidos, acordados y controlados con la intención de evadir malos entendidos que puedan resultar en un producto, trabajo o análisis con una calidad insatisfactoria.
- 16.25. Todas las decisiones para el contrato de manufactura y análisis, incluyendo cualquier cambio propuesto en aspectos técnicos o de cualquier tipo, deben estar de acuerdo con el registro sanitario del producto en cuestión.
- 16.26. El contrato debe permitir al contratante, auditar las instalaciones de la parte contratada.
- 16.27. En el caso de contratos para análisis. La aprobación final para la liberación debe ser dada por la persona autorizada.

El Contratante

- 16.28. El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas, para la aprobación de las actividades contratadas, y para asegurar mediante el contrato que son seguidos los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio.
- 16.29. El contratante debe proveer al contratado con toda la información necesaria para realizar las actividades contratadas correctamente y de acuerdo con el registro sanitario y cualquier otro requerimiento legal. El contratante debe asegurarse, que la parte contratada este plenamente consciente de cualquier problema asociado con el producto, trabajo o pruebas que puedan causar peligros a las instalaciones, equipo, personal, otros materiales o productos.

- 16.30. El contratante debe asegurarse que todos los productos procesados y materiales entregados por la parte contratada cumplen con las especificaciones o que el producto ha sido liberado por la persona autorizada.

El Contratista

- 16.31. El contratista debe tener adecuadas instalaciones, equipos, conocimiento, experiencia y el personal competente para realizar satisfactoriamente el trabajo ordenado por el contratante. El contrato de fabricación debe ser realizado solamente por el fabricante que posee la autorización de fabricación.
- 16.32. El contratista no debe subcontratar a una tercera parte para confiarle cualquier parte del trabajo contratado sin previa evaluación y autorización de los arreglos por el contratante. Los compromisos hechos entre el contratista y la tercera parte subcontratada deben asegurar que la información de fabricación y los análisis hechos estén disponibles de la misma manera que estén en el contrato original entre el contratante y el contratista.
- 16.33. El contratista debe abstenerse de cualquier actividad que pueda afectar adversamente la calidad del producto manufacturado y/o analizado para la parte contratante.

El Contrato

- 16.34. Debe haber un contrato escrito entre el contratante y el contratista, que establezca claramente las responsabilidades de cada parte.
- 16.35. El contrato debe establecer claramente la manera en la que la persona autorizada, aprobará la liberación de cada lote de producto para su venta o emitirá el certificado de análisis, ejerciendo su total responsabilidad y asegurando que cada uno de los lotes ha sido manufacturado y revisado de acuerdo a los requerimientos del registro sanitario.
- 16.36. Los aspectos técnicos del contrato deben realizarse y revisarse por personas competentes y con suficiente conocimiento en tecnología farmacéutica, análisis y BPM.
- 16.37. Todos los productos y análisis deben estar de acuerdo con el registro sanitario y aceptados por ambas partes.
- 16.38. El contrato debe describir claramente quien es responsable por la compra, análisis y liberación de materiales para el inicio de producción y control de calidad, incluyendo controles dentro del proceso, y el responsable por el muestreo y análisis. En el caso de un contrato de análisis, el contrato debe establecer si el contratista debe o no, tomar muestras dentro las instalaciones del fabricante.
- 16.39. Los registros relacionados con la manufactura, análisis, distribución y muestras de referencia deben estar disponibles al contratante. Cualquier documento relevante a la comprobación de la calidad del producto en el evento de un reclamo o de la sospecha de algún defecto, debe estar disponible y especificado en el procedimiento de desviaciones/retiro de producto del mercado, del contratante.

- 16.40. El contrato debe describir el manejo de las materias primas, productos intermedios, producto a granel y producto terminado si es rechazado. Este debe describir los procedimientos a seguir si contrato de análisis evidencia que el producto debe ser rechazado.

17. Ciclo de vida del producto y mejora continua

- 17.1. Los laboratorios farmacéuticos de gases medicinales deben considerar la adopción de un enfoque de ciclo de vida y de mejora continua. Estos principios deben aplicarse en las áreas relevantes de las instalaciones, equipos, instrumentos, servicios, productos y procesos.
- 17.2. Se debe identificar un medio para la mejora continua que permita optimizar la producción y el control, satisfaciendo al mismo tiempo las demandas actuales de suministro y los requisitos de calidad de los gases medicinales.

18. Almacenamiento, distribución y transporte

Almacenamiento

- 18.1. Se deben tomar precauciones para evitar que personas no autorizadas ingresen a las áreas de almacenamiento.
- 18.2. Las áreas de almacenamiento deben estar cubiertas y tener la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de los diferentes gases medicinales. En casos excepcionales donde esto no sea posible, como en el caso de haces de cilindros o cilindros de gran tamaño, la salida de gas debe protegerse de la contaminación ambiental.
- 18.3. Las áreas de almacenamiento deben diseñarse, construirse y mantenerse adecuadamente. Deben mantenerse limpias y secas, y contar con suficiente espacio y ventilación.
- 18.4. Cuando se requieran condiciones especiales de almacenamiento, éstas deben proporcionarse, controlarse, supervisarse y registrarse.
- 18.5. Los cilindros vacíos deben almacenarse por separado.
- 18.6. Debe existir un programa de limpieza escrito que indique la frecuencia de limpieza y los métodos que se utilizarán para limpiar las áreas de almacenamiento.
- 18.7. Debe existir un programa escrito para el control de plagas.
- 18.8. Los cilindros rotos o dañados que ya no puedan utilizarse deben retirarse del stock utilizable y almacenarse por separado.
- 18.9. Se realizará una conciliación periódica de existencias a intervalos definidos, comparando las existencias reales con las registradas. Se deben identificar e investigar las discrepancias. Se deben tomar las acciones correctivas pertinentes.
- 18.10. Una vez ubicados los productos en las diferentes áreas de almacenamiento, para su distribución se aplicará el sistema FEFO (first expiry first out) o PEPS (primero que expira primero que sale), o el FIFO (first in first out) o PIPS (primero que ingresa primero que sale), según aplique.
- 18.11. Se llevará un registro manual o computarizado en el cual se consigne el nombre del producto, número de lote, fecha de expiración y cantidad del producto. Esta información se verificará periódicamente.

- 18.12. Se realizarán inventarios periódicos de las existencias de los productos, con el fin de llevar a cabo el control de los mismos, lo que será útil para:
- Verificar el registro de existencias;
 - Identificar la existencia de excedentes;
 - Verificar la existencia de pérdidas o mermas;
 - Controlar la fecha de caducidad de los productos (cuando aplique para dispositivos médicos);
 - Verificar condiciones de almacenamiento; y,
 - Planificar futuras adquisiciones.

La no conciliación de los datos en el control de existencias de los productos, será investigada de acuerdo a los procedimientos elaborados para el efecto por el establecimiento, mismo que debe tomar las acciones preventivas o correctivas pertinentes.

- 18.13. Se prohíbe fumar, comer o beber en las bodegas de almacenamiento. Se colocarán letreros y pictogramas con esta prohibición en lugares visibles. También se colocarán letreros en los baños, que indiquen al personal que debe lavarse las manos antes de regresar a sus actividades.
- 18.14. Las actividades de mantenimiento de equipos, instrumentos, sistemas de aire, instalaciones u otros en las bodegas de almacenamiento, serán programadas, documentadas y ejecutadas mediante la aplicación de procedimientos, registros y controles, para evitar riesgos de contaminación de los productos.
- 18.15. Durante el almacenamiento, los cilindros deben estar protegidos del deterioro externo. El nivel de protección variará desde el almacenamiento bajo techo, uso de pallets metálicos, la protección en una canastilla de cilindros, hasta la protección individual del cilindro.
- 18.16. Los cilindros no deben estar expuestos a una temperatura ambiente superior a 52 grados °C.
- 18.17. Los pisos, paredes y techos, serán de material resistente, de fácil limpieza y mantenidos en buenas condiciones.
- 18.18. Deben existir las siguientes áreas de almacenamiento para:
- Materias primas;
 - Insumos y materiales de empaque;
 - Clasificación de envases vacíos;
 - Envases vacíos aptos para el llenado;
 - Envases llenos en cuarentena; y,
 - Productos terminados aprobados.
- 18.19. Los insumos y materiales de empaque permanecerán en cuarentena, debidamente identificados, hasta ser aprobados para su uso por control de calidad. Si el análisis no resulta conforme, estos productos serán dispuestos de acuerdo con procedimientos escritos.
- 18.20. Todo insumo, material de empaque y producto terminado será despachado según Sistema FIFO.

Distribución

- 18.21. Los cilindros de gas llenos y los recipientes criogénicos domésticos deben manipularse de tal manera que se garantice que se entregan a los clientes en un estado limpio y seguro.
- 18.22. Los gases medicinales deben transportarse de acuerdo con las condiciones indicadas en las etiquetas.
- 18.23. La identidad del producto, lote y envase debe mantenerse en todo momento. Todas las etiquetas deben permanecer legibles.
- 18.24. Los registros de distribución deben ser lo suficientemente detallados para permitir su retiro cuando sea necesario.
- 18.25. Se deben disponer de vehículos debidamente equipados y adecuados para el transporte de gases medicinales, con espacio suficiente.
- 18.26. Los vehículos deben mantenerse limpios y mantenidos.
- 18.27. No se deben utilizar vehículos ni equipos defectuosos. Estos deben etiquetarse como tales o retirarse del servicio.
- 18.28. Deben existir procedimientos para la operación y el mantenimiento de todos los vehículos y equipos.
- 18.29. Deben existir procedimientos, programas y registros escritos para la limpieza de camiones cisternas y vehículos. Los agentes utilizados no deben afectar negativamente la calidad del producto ni ser fuente de contaminación.
- 18.30. Deben existir procedimientos documentados y detallados para el despacho de gases medicinales. Los registros de despacho deben incluir información relevante para la trazabilidad. Dichos registros deben facilitar el retiro de un lote de gas medicinal cuando sea necesario.
- 18.31. Los camiones cisternas y los cilindros deben estar asegurados para evitar el acceso no autorizado.
- 18.32. Los procedimientos de transporte deben garantizar que:
 - La identidad del gas medicinal no se pierde.
 - No existe riesgo de contaminación del gas medicinal.
 - Se toman precauciones contra daños y robos.
 - Se mantienen las condiciones ambientales, si es necesario.
- 18.33. Las señales y advertencias apropiadas, cuando sea necesario, deben ser visibles en los camiones cisternas y los vehículos.
- 18.34. El despacho de los productos, se realizará de forma tal que se evite confusión, debiendo efectuarse las siguientes verificaciones:
 - Recepción del pedido;
 - Que la etiqueta que contiene el producto no sea fácilmente desprendible;
 - e,
 - Identificación de los lotes para cada destinatario.
- 18.35. La distribución se efectuará estableciendo un sistema que asegure la adecuada rotación de los productos, respetando el sistema FEFO (PEPS) o FIFO (PIPS), según corresponda.
- 18.36. La revisión de los documentos electrónicos o físicos de cada lote distribuido, permitirá realizar la trazabilidad de los datos referentes al importador, al proveedor y al producto; para el efecto dichos documentos deben contener

lo siguiente: nombre, concentración (cuando aplique), forma farmacéutica, número de lote, cantidad recibida, cantidad despachada a cada cliente, fecha de ingreso en el establecimiento y fecha de distribución.

- 18.37. El gas medicinal y el gas industrial licuado pueden ser transportados en el mismo camión cisterna. Si se hacen entregas combinadas para uso medicinal e industrial, el camión cisterna debe poseer un sistema antiretorno que garantice en todo momento la calidad del producto.
- 18.38. Si un camión cisterna usado en el transporte de un gas medicinal, se habilita para el transporte de otro gas medicinal, debe aplicarse el procedimiento escrito y registrarse el cambio de producto.
- 18.39. Los cilindros de gases medicinales, deben estar protegidos de las condiciones ambientales durante su transporte.
- 18.40. Los distribuidores de gases medicinales, deben cumplir las especificaciones de distribución señaladas en el presente anexo.

Transporte

- 18.41. Se debe contar con procedimientos para el transporte de los productos, que describan todas las operaciones que se realizan, para garantizar su calidad durante la transportación.
- 18.42. El establecimiento garantizará que el conductor del vehículo esté capacitado para el manejo y transporte de los gases medicinales, conforme a sus condiciones de almacenamiento.
- 18.43. El conductor debe estar capacitado para reportar cualquier incidente y tomar las medidas pertinentes en caso de emergencia; además recibirá entrenamiento sobre cómo verificar diariamente su vehículo. Se deben llevar registros del entrenamiento a los transportistas, bitácoras de los vehículos y reportes de accidente.
- 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.
- 18.45. En el momento de la entrega, el conductor debe permitir al responsable de la recepción del producto la verificación de las condiciones del vehículo.
- 18.46. Las condiciones de temperatura y humedad deben mantenerse y ser registradas durante todo el recorrido. Los equipos utilizados para tal efecto deben estar calibrados y se incluirán en un plan de mantenimiento preventivo. Si estos registros evidencian la existencia de desviaciones en el mantenimiento de las condiciones durante el transporte, será preciso evaluar y documentar el estado del producto según los procedimientos establecidos. Todos los registros de humedad y temperatura generados durante el transporte de los gases medicinales se archivarán y estarán disponibles en los establecimientos.
- 18.47. El establecimiento debe capacitar e informar por escrito al conductor sobre las condiciones ambientales y de transporte para el producto a ser trasladado. Se mantendrán en el establecimiento los registros de capacitación respectivos.

- 18.48. Las averías de carga, el incumplimiento de las condiciones de conservación especificadas, entre otros, se deben registrar, investigar y comunicar por escrito al contratante.
- 18.49. En caso de imposibilidad de finalizar la operación de transporte, el conductor comunicará inmediatamente lo ocurrido al contratante y al responsable técnico del establecimiento, del cual salieron los productos para su distribución.
- 18.50. En caso de siniestro o robo, el transportista debe comunicar inmediatamente lo sucedido al contratante o al establecimiento responsable de los productos. El titular del registro sanitario, notificará la novedad a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, sin perjuicio de otras acciones pertinentes.
- 18.51. Todo el personal involucrado en la cadena de distribución y transporte, debe estar capacitado y los registros de dicha capacitación deben estar disponibles en el establecimiento responsable de los productos.

19. Sistemas informáticos

- 19.1. Todos los sistemas informáticos que se instalen deben ser validados, tener procedimientos y manuales de funcionamiento.
- 19.2. Los sistemas informáticos deben observar las normas de buenas prácticas de manufactura establecidas en este anexo.
- 19.3. La selección de equipos, su implantación y la elaboración de los programas, deben ser objeto de un estudio previo y de un acuerdo con los responsables de los diferentes servicios: producción, control y garantía de la calidad, informática, administración y otros. Todos los involucrados, en especial los operadores deben haber recibido un entrenamiento apropiado.
- 19.4. Es necesario mantener adecuados respaldos de toda la información procesada e implementar adecuados programas en caso de emergencia.
- 19.5. Se debe establecer procedimientos y procesos de validación del sistema.
- 19.6. El acceso al sistema, para el ingreso de datos, consultas y/o modificaciones, debe estar limitado sólo a personal autorizado, por medio del uso de dispositivos de seguridad.
- 19.7. Toda modificación al sistema debe ser hecha de mutuo acuerdo con los responsables, conforme con un procedimiento establecido que permita validar esa modificación.

ANEXO 2. REQUISITOS PARA NOTIFICACIONES DE CAMBIO A LA CERTIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE GASES MEDICINALES NACIONALES

2.1. Cambio del responsable técnico

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Permiso de funcionamiento actualizado, el cual será verificado en línea que evidencie el nombre del nuevo responsable técnico; y
- iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la notificación de cambio, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

2.2. Cambio del director técnico

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Contrato laboral del nuevo Director Técnico, el cual debe declarar el cargo de Director Técnico, debidamente registrado en el Ministerio de Trabajo, o quien ejerce sus competencias; y
- iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la notificación de cambio, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

2.3. Cambio del tamaño de empresa

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Certificado de categorización anterior y actual emitido por el Ministerio de Producción, Comercio Exterior, Inversiones y Pesca o quien ejerza sus competencias; y
- iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la notificación de cambio, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

2.4. Cambio de equipos

- i. Formulario de solicitud;
- ii. El cronograma de calificación de equipos actualizados;
- iii. El cronograma de validación de limpieza;
- iv. El cronograma de validación de procesos actualizado y la certificación de la instalación;
- v. Control de cambios, que incluya un análisis de riesgo exhaustivo para evaluar el impacto potencial del cambio propuesto en la calidad del producto. Este análisis debe identificar los riesgos asociados con el cambio y establecer un plan de acción para mitigarlos, asegurando que la calidad del producto no se vea comprometida; y
- vi. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la notificación de cambio, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

2.5. Cambios de sistemas críticos de apoyo

2.5.1. Requisitos para Cambio del sistema de aire

- i. Formulario de solicitud;

- ii. Presentar la calificación del sistema de aire (calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación del desempeño (PQ);
- iii. Control de cambios, que incluya un análisis de riesgo exhaustivo para evaluar el impacto potencial del cambio propuesto en la calidad del producto. Este análisis debe identificar los riesgos asociados con el cambio y establecer un plan de acción para mitigarlos, asegurando que la calidad del producto no se vea comprometida; y
- iv. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la notificación de cambio, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

2.5.2. Requisitos para Cambio del sistema de agua

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Presentar la Calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y validación del sistema de agua Fase I y Fase II conforme las directrices establecidas en los informes Técnicos;
- iii. Control de cambios, que incluya un análisis de riesgo exhaustivo para evaluar el impacto potencial del cambio propuesto en la calidad del producto. Este análisis debe identificar los riesgos asociados con el cambio y establecer un plan de acción para mitigarlos, asegurando que la calidad del producto no se vea comprometida; y
- iv. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la notificación de cambio, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

BORRADOR

ANEXO 3. REQUISITOS PARA LAS MODIFICACIONES EN EL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE GASES MEDICINALES NACIONALES

3.1. Cambio de RUC, por cambio de persona natural a jurídica, por compra/venta, cesión de derechos del establecimiento fabricante o cualquier otra forma de transferencia de dominio

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Si es por cambio entre personas naturales y jurídicas debe presentar los dos (2) RUC, el anterior y el actual, los mismos que serán verificados en línea,
- iii. Si es por compra/venta o cesión de derechos, debe presentarse el documento de compra/venta o de herencia debidamente legalizada y el nuevo RUC completo; y
- iv. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

3.2. Cambio de razón social (denominación) del laboratorio farmacéutico

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Presentar el RUC anterior y el nuevo RUC completos; y
- iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

3.3. Cambio del representante legal

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Permiso de funcionamiento actualizado, el cual será verificado en línea que evidencia el cambio del representante legal; y
- iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

3.4. Cambio de dirección y número de establecimiento, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones

- i. Formulario de solicitud;
- ii. El registro de patente municipal anterior;
- iii. El registro de patente municipal actual;
- iv. Documento de actualización otorgado por la autoridad competente; y
- v. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

3.5. Desistimiento o eliminación de áreas de producción, líneas certificadas, vehículos o contratación de servicios

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Carta firmada por el representante legal en el cual se indique claramente el desistimiento o eliminación del área de producción, línea certificada, vehículo o de la contratación de servicios; y
- iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

3.6. Notificación de contratación de servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte

- i. Formulario de solicitud;
- ii. El contrato con la empresa que cuente con el Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte vigente o con el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente, el cual debe cumplir con las consideraciones descritas en el Art. 10 de la presente normativa; y
- iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

BORRADOR

ANEXO 4. REQUISITOS PARA LA AMPLIACIÓN DE ÁREAS EN EL LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL DE GASES MEDICINALES Y PARA LA MODIFICACIÓN O AMPLIACIÓN DEL TRANSPORTE

4.1. Ampliación de áreas en el laboratorio farmacéutico nacional

- i. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales conforme el instructivo que la Agencia elabore para el efecto, debidamente llenada; declarando de manera expresa su veracidad con la firma del Director Técnico;
- ii. Croquis, mapa o ubicación georeferenciada del establecimiento, actualizada;
- iii. Lista de productos que fabrica la empresa, incluyendo los fabricados o maquilados a terceros, conteniendo toda la información descrita en el formato que la ARCSA establezca para el efecto;
- iv. Organigrama general del laboratorio farmacéutico de gases medicinales;
- v. Categorización por el Ministerio de Producción, Comercio Exterior e Inversiones y Pesca (MPCEIP), o quien ejerza sus competencias;
- vi. Contrato con el Director Técnico, el cual debe declarar el cargo de Director Técnico, debidamente registrado en el Ministerio de Trabajo, o quien ejerce sus competencias;
- vii. Archivo Maestro del laboratorio farmacéutico de gases medicinales actualizado, conforme al instructivo que la Agencia emita para el efecto con la firma del Director Técnico;
- viii. Plan maestro de validación actualizado, con la firma del Director Técnico;
- ix. Lista de vehículos propios o tercerizados destinados para el transporte de los productos actualizada, detallando las especificaciones del vehículo, el número de placa correspondiente y condiciones de almacenamiento; conforme al formato que la ARCSA establezca para el efecto;
- x. En el caso de contratación del servicio de almacenamiento, distribución y/o transporte se incluirá además de los requisitos anteriormente mencionados, el número del Certificado de Buenas Prácticas vigente del establecimiento que ofrecerá el servicio y el contrato con dicho establecimiento, el cual debe cumplir con las consideraciones descritas en el Art. 10 de la presente normativa; y
- xi. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la ampliación de áreas, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

4.2. Modificación o ampliación de transporte

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para gases medicinales conforme el instructivo que la Agencia elabore para el efecto, debidamente llenada la sección referente a "Transporte"; declarando de manera expresa su veracidad con la firma del Director Técnico;
- iii. Lista actualizada de vehículos propios o tercerizados destinados para el transporte de los gases medicinales del laboratorio (conforme el instructivo que la Agencia dispone para el efecto);
- iv. Lista de gases medicinales que van a transportar (únicamente llenada la sección referente al transporte);

Nota: Los documentos deben estar firmados por el director técnico del laboratorio farmacéutico.

- v. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación o ampliación de transporte, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

BORRADOR

ANEXO 5. REQUISITOS PARA MODIFICACIONES EN EL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS

5.1. Cambio de razón social (denominación) del laboratorio farmacéutico

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Escritura pública o documento equivalente en el que se indique el cambio de la razón social emitido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico;
- iii. Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero en el cual conste la nueva razón social; y
- iv. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

5.2. Cambio del representante legal

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Nombramiento del nuevo representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero, o su equivalente;
- iii. Licencia sanitaria o documento equivalente expedido por la autoridad competente del país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero en el cual conste el nuevo representante legal; y
- iv. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

5.3. Cambio de dirección y número de establecimiento, únicamente en los casos en los cuales esta modificación represente un cambio de nomenclatura, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones

- i. Formulario de solicitud;
- ii. El registro de patente municipal anterior o documento equivalente en el país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
- iii. El registro de patente municipal actual o documento equivalente en el país de origen del laboratorio farmacéutico extranjero;
- iv. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura actualizado y vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante; o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) actualizado y vigente para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM;

Nota: En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

- v. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

5.4. Desistimiento o eliminación de áreas de producción o líneas certificadas

- i. Carta firmada por el representante legal del laboratorio farmacéutico extranjero en el cual se indique claramente el desistimiento o eliminación del área de producción o línea certificada; y
- ii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

5.5. Cambios de equipos

- i. Formulario de solicitud;
- ii. El cronograma de calificación de equipos actualizados;
- iii. El cronograma de validación de limpieza;
- iv. El cronograma de validación de procesos actualizado y la certificación de la instalación;
- v. Control de cambios, que incluya un análisis de riesgo exhaustivo para evaluar el impacto potencial de la modificación propuesta en la calidad del producto. Este análisis debe identificar los riesgos asociados con el cambio y establecer un plan de acción para mitigarlos, asegurando que la calidad del producto no se vea comprometida; y
- vi. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

5.6. Cambios de sistemas críticos de apoyo

5.6.1. Requisitos para Cambio del sistema de aire

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Presentar la Calificación del sistema de aire (calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación del desempeño (PQ);
- iii. Control de cambios, que incluya un análisis de riesgo exhaustivo para evaluar el impacto potencial de la modificación propuesta en la calidad del producto. Este análisis debe identificar los riesgos asociados con el cambio y establecer un plan de acción para mitigarlos, asegurando que la calidad del producto no se vea comprometida; y
- iv. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

5.6.2. Requisitos para Cambio del sistema de agua

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Presentar la Calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y validación del sistema de agua Fase I y Fase II conforme las directrices establecidas en los informes Técnicos;
- iii. Control de cambios, que incluya un análisis de riesgo exhaustivo para evaluar el impacto potencial de la modificación propuesta en la calidad del producto. Este análisis debe identificar los riesgos asociados con el cambio y establecer un plan de acción para mitigarlos, asegurando que la calidad del producto no se vea comprometida; y
- iv. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

5.7. Cambio del representante legal del establecimiento farmacéutico solicitante del registro sanitario en el Ecuador

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Nombramiento del nuevo representante legal con reconocimiento de firma ante el notario, inscrita en el Registro Mercantil; y
- iii. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

BORRADOR

ANEXO 6. REQUISITOS PARA LA RENOVACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Listado actualizado de los países donde comercializa el producto;
- iii. Certificado(s) de Buenas Prácticas de Manufactura vigente(s) del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante o por una autoridad catalogada por la OMS; o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM;
- iv. Carta en la cual se detalle que los requisitos descritos en el Art. 58 (literales del a. al i.) de la presente normativa no han tenido modificaciones o que las mismas fueron comunicadas y aprobadas previamente por la Agencia.

Nota: Si el laboratorio farmacéutico extranjero ha tenido modificaciones que no han sido comunicadas y aprobadas previamente por la Agencia, el regulado debe adjuntar adicionalmente todos los requisitos descritos en el Art. 58 de la presente normativa actualizados.

- v. Informes de la revisión anual de la calidad del o los gases medicinales, de los dos (2) últimos años, los cuales deben incluir al menos una revisión anual de:
 - Controles críticos en proceso, resultados de pruebas de producto terminado y especificaciones;
 - Todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas y su investigación;
 - Todas las desviaciones o incumplimientos significativos, sus investigaciones relacionadas y la eficacia de las acciones correctivas y preventivas implementadas;
 - Todos los cambios realizados en los procesos, métodos analíticos, materias primas, materiales de empaque o proveedores críticos;
 - Los resultados del programa de estabilidad continua y cualquier tendencia adversa (si corresponde);
 - Todas las devoluciones, quejas y retiradas relacionadas con la calidad del producto, y las investigaciones realizadas en ese momento;
 - La idoneidad de cualquier otra acción correctiva previa del producto, proceso o equipo;
 - El estado de cualificación de los equipos pertinentes utilizados para la fabricación y el envasado de gases medicinales; y
 - Acuerdos con los proveedores (para garantizar su actualización).
- vi. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la renovación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

ANEXO 7. REQUISITOS PARA EL REGISTRO DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXTRANJEROS DE GASES MEDICINALES

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por una autoridad catalogada por la OMS; o el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) emitido por una autoridad catalogada por la OMS para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM;

Nota: En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

- iii. Listado de países donde se comercializa el gas medicinal (conforme el Instructivo que la Agencia dispone para el efecto);
- iv. Factura de pago de la tasa por el registro del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico extranjero, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

BORRADOR

ANEXO 8. REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL CÓDIGO DE REGISTRO DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por una autoridad catalogada por la OMS; o el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) emitido por una autoridad catalogada por la OMS para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM;

Nota: En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.

- iii. Otro(s) certificado(s) de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigente(s) emitido(s) por otra autoridad catalogada por la OMS, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con alguno de ellos;
- iv. Documento de respaldo donde justifique los cambios solicitados para la modificación requerida, según corresponda;
- v. Listado de países donde se comercializan los productos (conforme el Instructivo que la Agencia dispone para el efecto); y
- vi. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la modificación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

ANEXO 9. REQUISITOS PARA LA RENOVACIÓN DEL CÓDIGO DE REGISTRO DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO EXTRANJERO

- i. Formulario de solicitud;
- ii. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del laboratorio farmacéutico extranjero emitido por una autoridad catalogada por la OMS; o el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) emitido por una autoridad catalogada por la OMS para aquellos países cuya autoridad competente no emita certificado de BPM;

Nota 1: *En el caso que la vigencia del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero haya sido ampliada, el regulado debe presentar el documento emitido por la autoridad emisora del certificado mediante el cual se evidencie dicha ampliación.*

Nota 2: *En casos excepcionales, cuando el laboratorio farmacéutico extranjero se encuentre aún en proceso de renovación de la certificación de BPM, el regulado debe presentar un documento emitido por la autoridad competente que otorgó la certificación de BPM inicialmente en el cual se detalle que el establecimiento se encuentra en proceso de renovación. Si el documento en mención es emitido de forma física el mismo debe presentarse debidamente apostillado o consularizado según corresponda; si el documento es digital debe poderse descargar directamente del portal web oficial de la autoridad emisora.*

- iii. Otro(s) certificado(s) de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero vigente(s) emitido(s) por otra autoridad catalogada por la OMS, siempre y cuando el laboratorio farmacéutico extranjero cuente con alguno de ellos;
- iv. Documento de respaldo donde justifique los cambios solicitados durante la renovación requerida, cuando aplique;
- v. Listado de países donde se comercializan los productos (conforme el Instructivo que la Agencia dispone para el efecto); y
- vi. Factura de pago de la tasa por la evaluación de la renovación, según aplique, de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.