



Number:

Title:

Title (EN):

Type:

Scope:

Area:

Country:

Previous Number:

Document Information

Revision:

Status:

Effective Date:

Contenido

1	Información General de la Empresa	3
1.1	Razón Social y domicilio Legal	3
1.2	Nombre del Representante Legal de la Empresa	3
1.3	Información de Contacto de la Empresa	3
1.4	Actividades Farmacéuticas Autorizadas en la Planta	4
1.5	Otras Actividades Desarrolladas por la Empresa	5
2	Sistema de Gestión de Calidad de la Empresa	5
2.1	Sistema de Gestión de Calidad de la Empresa	5
2.2	Responsabilidades del área de aseguramiento de calidad	7
2.3	Procedimiento de Liberación de Productos Terminados	8
2.3.1	Requerimientos de calificación del responsable técnico (farmacéutico responsable) para la certificación / liberación de lotes.	8
2.4	Gestión de Proveedores y Contratados	10
2.5	Gestión de Riesgos para la Calidad	11
2.6	Revisión de la Calidad de Productos	11
3	Personal	12
3.1	Organigrama	12
3.2	Describe al personal clave en experiencia y responsabilidades	13
3.3	Descripción de horarios y turnos	13
4	Instalaciones y Equipamiento	13
4.1	Instalaciones	13
4.2	Descripción de las áreas de manufactura:	14
4.2.1	Breve descripción de los sistemas de apoyo crítico relevantes.	15
4.3	Equipamiento	23
4.3.1	Equipos	23
4.3.2	Mantenimiento preventivo	23
4.3.3	Calibraciones, calificaciones y validaciones	24
4.3.4	Limpieza y Sanitización de Equipos	25
4.3.5	Validación de limpieza	25
4.3.6	Sistemas Informáticos Críticos	26
5	Documentación	28
6	Producción	28
6.1	Tipo de Productos	28
6.2	Validación de Procesos	29
6.2.1	Gestión de Materiales y Almacenamiento	30
7	Control de Calidad	30

Título Local: PROC-006543 Archivo Maestro de Sitio

8	Distribución, Quejas / Reclamos y Retiro de Productos	31
8.1	Distribución	31
8.2	Quejas / Reclamos, Defectos y Retiro de Productos	32
9	Autoinspecciones	33
10	Referencias Normativas	34
11	Lista de Anexos (se podrá encontrar físicamente en las instalaciones de Tecnandina)	34
12	Historial de Cambios	35

1 Información General de la Empresa

1.1 Razón Social y domicilio Legal

Planta de Manufactura

TECNANDINA S.A.

Av. Manuel Córdova Galarza Km 6 ½ y Calle el Paraíso.

Pusuquí, Quito, Ecuador.

Los edificios situados en la planta se utilizan para la administración, almacenamiento, despachos, aseguramiento de calidad, control de calidad, investigación & desarrollo y producción.

Página web: <http://www.tecnandina.com/>

Las coordenadas GPS de la planta son: 0°03' 55" S 78°28' 03"W

Numero DUNS 93-512-9544

Línea Comercial

Grünenthal Ecuatoriana Cia Ltda.

Av. Manuel Córdova Galarza Km 6 ½ y Calle el Paraíso.

Pusuquí, Quito, Ecuador.

El edificio situado dentro de los linderos se utiliza para la administración.

1.2 Nombre del Representante Legal de la Empresa

Ing. Martin Cortes

1.3 Información de Contacto de la Empresa

La persona y número de teléfono de contacto disponible para el caso de productos defectuosos o retiro del mercado es:

QF. Magaly Morales

Head Commercial Quality Assurance EC

CQA – Grünenthal Ecuatoriana Cia. Ltda.

Grupo Grünenthal del Ecuador

Teléfono: +593 (2) 298-9096

Celular: +593 (9) 87691187

Correo electrónico: Magaly.Morales@grunenthal.com

El Certificado de Constitución de Tecnandina, identificado como el **Anexo 1** (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 1)).

1.4 Actividades Farmacéuticas Autorizadas en la Planta

Número de Permiso de funcionamiento:

ARCSA-2025-14.4-0000146. Fecha de emisión: 18-02-2025; fecha de vigencia: 18-02-2026

La copia del permiso de funcionamiento emitido por la entidad regulatoria, incluyendo la descripción de manufactura y otras actividades de la planta, así como las certificaciones BPM (GMP) vigentes, se encuentran en el **Anexo 2** (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 2)

Además de las actividades de manufactura enlistadas en el Anexo 2 Tecnandina S.A. también se encuentra autorizada para llevar a cabo operaciones de servicio logístico y acondicionamiento (impresión de frases regulatorias, precios de venta, código de barras, entre otras) de los mismos.

Adicional a esas operaciones, la empresa realiza operaciones de exportación de medicamentos a los siguientes países: Brasil, Suiza, Chile, México, Colombia, Perú, Bolivia, Paraguay, Venezuela, América Central, Alemania y el Caribe.

Por otro lado, Tecnandina S.A. presta servicios de fabricación: Siegfried, Pfizer, Bayer, Hypera- Brainfarma, STADA y filiales de Grünenthal.

Adicional, presta servicios de Marcaje, Almacenamiento, Distribución y/o Transporte según lo aprobado en la certificación BPADT-EF-792-2024 a las empresas Sanofi, Novartis y Grünenthal Ecuatoriana.

En los últimos 5 años la planta ha recibido las siguientes inspecciones de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura y de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte (ARCSA).

Buenas prácticas de manufactura:

Autoridad Competente	Fecha
Bezirksregierung Köln, Alemania	06 al 12 de diciembre de 2023
ARCSA/Ecuador	1 al 4 de septiembre de 2020
	03 al 07 de julio de 2023
	09 al 13 de diciembre 2024
ANVISA	26 al 30 de mayo 2025

Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte

Autoridad Competente	Fecha
ARCSA / Ecuador	08 al 09 julio 2024
	10 al 11 de diciembre 2024

1.5 Otras Actividades Desarrolladas por la Empresa

Desarrollo y Transferencia de procesos de manufactura y métodos analíticos

2 Sistema de Gestión de Calidad de la Empresa**2.1 Sistema de Gestión de Calidad de la Empresa**

El sistema de gestión de calidad de Tecnandina S.A. descrito en el **Manual de Calidad, PROC-005355**, se basa en las siguientes normativas internacionales:

- WHO (World Health Organization), Informe 37
- ICH Conferencia Internacional de Armonización, especialmente:
- Q7 Good Manufacturing Practices
- Q8 Pharmaceutical Development
- Q9 Quality Risk Management
- Q10 Pharmaceutical Quality System
- Normas de la Unión Europea "Las normas que rigen los productos médicos en la Unión Europea" Eudralex Volumen 4. Buenas prácticas de fabricación Medicamentos para uso humano y veterinario.
- Guía ANVISA: Resolução-RDC nº658/2022. Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
- ISO: International Standardization Organization: 14001:2015 y 45001:2018

Así como guías y políticas internas como:

- Código de conducta
- Política Global GxP **PROC-005342**
- Global GMP (Good Manufacturing Practices) Quality SOP's (Standard Operating Procedure)

Elementos como desempeño de procesos, monitoreo de calidad, manejo de acciones correctivas y preventivas, control de cambios y revisiones periódicas de la gestión del rendimiento del proceso y la calidad del producto son parte fundamental del sistema de calidad de la empresa.

Por otro lado, se realiza una revisión trimestral de la Gestión del Sistema de Calidad con todo el personal Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) clave y de dirección, mediante el comité de calidad. Se revisan los aspectos principales de la revisión de la gestión como las

desviaciones, los resultados fuera de especificación, las quejas, los recalls o retiros del producto del mercado, las auditorías, las inspecciones y los Indicadores de Desempeño Clave de Calidad (KPI).

A nivel mundial, la reunión mensual de la Junta de Calidad con personal clave de todas las áreas reguladas por GxP, Salud, Seguridad y Ambiente (EHS, por sus siglas en inglés) se revisan todos los aspectos relacionados con la calidad. Los resultados de las revisiones de la gestión de calidad en la Junta de Calidad se informan a la Alta Dirección / Comité de Operaciones del Grupo en las reuniones trimestrales.

Adicionalmente, Tecnandina sigue la política global de calidad de Grünenthal PROC-005342, la cual establece principalmente lo siguiente:

- **La seguridad del paciente es lo primero:** Identificamos y controlamos los riesgos. Somos conscientes de las oportunidades.
- **Actuamos con integridad:** Aplicamos los más altos estándares éticos.
- **Mejora continua:** Entendemos cualquier fallo, error o no la conformidad como oportunidad de mejora continua.
- **Correcto a la primera:** Nos centramos en acciones apropiadas para evitar que ocurran cuestiones iguales o similares.
- **Eres el dueño, lo manejas:** cada empleado es responsable y está facultado para decir, corregir y conducir.
- **Actuamos como facilitadores:** cooperamos de manera transversal, pensamos en soluciones, tomamos decisiones, aceptamos cambios y aseguramos nuevos caminos.
- **Desarrollo profesional continuo:** Vivimos profesionalidad continua. El desarrollo busca involucrar a las personas adecuadas con las calificaciones y mentalidad.
- **La calidad está integrada en los procesos y productos:** Seguimos los procesos y procedimientos definidos y alineados.

La gerencia de Aseguramiento de Calidad de Ecuador reporta en línea sólida al Gerente de Aseguramiento Global de Calidad, GMP Global en Alemania.

Información de entidades antes las cuales la empresa se halla acreditada y/o certificada.

Organismo de Acreditación	Contenido	Fecha
ANVISA Brasil	Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos	Válido desde: 28 ABR 2025 Hasta: 28 ABR 2027
Bezirksregierung Köln, Alemania	Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos	Válido desde: 12 DIC 2023 Hasta: 12 DIC 2026
ARCSA, Ecuador	Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos	Válido desde: 14 JUL 2023 Hasta: 14 JUL 2026
ARCSA, Ecuador	Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte.	Válido desde: 11 JUL 2024 Hasta: 11 JUL 2027
INVIMA, Colombia*	Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica*	Válido desde: 12 DIC 2023 Hasta: 12 DIC 2026
DIGEMID, Perú*	Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica*	Válido desde: 12 DIC 2023 Hasta: 12 DIC 2026
COFEPRIS, México*	Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica*	Válido desde: 12 DIC 2023 Hasta: 12 DIC 2026

* El certificado de Bezirksregierung Köln, Alemania y reconocido por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) es reconocido por la Autoridad de Colombia (INVIMA), la Autoridad de México (COFEPRIS) y la autoridad de Perú (DIGEMID).

Los certificados vigentes emitidos por las autoridades se encuentran en el **Anexo 2** (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 2)

2.2 Responsabilidades del área de Aseguramiento de Calidad

- Asegurar que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado en cumplimiento de la legislación local.
- Cumplir y hacer cumplir las normas de buenas prácticas de manufactura en todo el proceso químico – farmacéutico.
- Garantizar la existencia de un sistema de calidad en el laboratorio farmacéutico.
- Así como las demás responsabilidades descritas en la descripción del puesto mencionadas, para el mantenimiento del sistema del sistema de calidad farmacéutico.

2.3 Procedimiento de Liberación de Productos Terminados

2.3.1 Requerimientos de calificación del responsable técnico (farmacéutico responsable) para la certificación / liberación de lotes.

El Artículo 49 de la Directiva 2001/83 de la normativa europea establece los requerimientos de educación y experiencia laboral para el responsable técnico (farmacéutico responsable) encargado de la liberación de productos y la emisión del certificado de liberación.

El responsable técnico debe poseer un diploma, certificado u otra evidencia formal de haber completado estudios universitarios teóricos y prácticos de al menos 5 años en una de las siguientes disciplinas científicas: farmacia, química, medicina, tecnología química farmacéutica, biología. Sin embargo, la duración mínima del curso universitario puede ser de tres años y medio, cuando el mismo es seguido de un período de formación teórica y práctica de una duración mínima de un año e incluye un período de formación de al menos seis meses en una farmacia abierta al público y corroborado por un examen a nivel universitario. Cuando se concurren dos cursos universitarios o dos cursos reconocidos como equivalentes, cuando uno de ellos tenga una duración de cuatro años y el otro de tres años, el curso de tres años que conduce a un diploma, certificado u otra prueba de los títulos de estudios que hayan superado un título universitario o su equivalente reconocido, se considerará que cumple la condición de duración a que se refiere el párrafo segundo, en la medida en que los diplomas, certificados u otros títulos que se hayan concedido sean reconocido como equivalentes.

El curso incluirá estudios teóricos y prácticos sobre al menos las siguientes materias básicas:

- Física aplicada
- Química general e inorgánica
- Química orgánica
- Química analítica
- Química farmacéutica

Incluido el análisis de los medicamentos

- Bioquímica general y aplicada (médica)
- Fisiología
- Microbiología
- Farmacología
- Tecnología farmacéutica
- Toxicología
- Farmacognosia (estudio de la composición y efectos de las sustancias activas naturales de origen vegetal y animal).

En la medida en que determinados diplomas, certificados u otros títulos mencionados en el párrafo primero no cumplan los criterios establecidos en el presente apartado, la autoridad competente velará por que el interesado acredite un conocimiento adecuado.

El responsable técnico debe haber adquirido experiencia práctica de al menos dos años en una o más empresas autorizadas para la fabricación de medicamentos, para el análisis cuantitativo de sustancias activas y para las pruebas, así como de las verificaciones

Título Local: PROC-006543 Archivo Maestro de Sitio

necesarias para asegurar la calidad de los medicamentos. La duración de la experiencia práctica puede ser reducida a un año si los estudios universitarios duraron al menos 5 años.

El responsable técnico (farmacéutico responsable) Mercedes Herrera, encargado de la liberación de productos y la emisión del certificado de liberación:

Bioquímica Farmacéutica, Universidad Central del Ecuador. Quito-Ecuador, 2001

Farmacéutico con fuerte experiencia GMP y Calidad

Persona calificada de Tecnandina SA, desde 2012

Persona calificada de Grünenthal Ecuatoriana, desde 2011.

Experiencia y Especialización:

20 años de experiencia en empresas farmacéuticas

Jefe de GMP Quality Assurance 2011

Experiencia en Control de Calidad de 6 años

Líder del Proyecto de Certificación Europea.

Gerente Control de Calidad 2012

Experiencia en auditoría de plantas farmacéuticas en Asia y América Latina

Gerente de Aseguramiento de Calidad 2013 – actual

El Responsable Técnico tiene la autoridad para la certificación, liberación y para rechazo de lotes. Las responsabilidades y el reemplazo en caso de ausencia se describen en las correspondientes Descripciones del Puesto de Trabajo.

La revisión y liberación de la documentación de lotes es realizada por la oficina de liberación (Release Office) perteneciente al departamento de Aseguramiento de Calidad dedicada exclusivamente a la revisión de la información de los resultados de inspección y análisis de cada lote, revisión de la información contentiva en el expediente de fabricación, la revisión de los eventos de calidad si aplican así como los eventos de resultados de fuera de especificaciones debidamente investigados y cerrados, conjuntamente con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación para posteriormente realizar la actividad de la liberación del producto/lote al mercado bajo la responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, acuerdo suscrito y notificado a la autoridad local.

El proceso de certificación / liberación de lotes consiste en la revisión de los documentos que constituyen el batch record (registro de lote). Toda la documentación del lote (control en procesos, parámetros de producción, registros, protocolos de pruebas analíticas, entre otros) se realiza con doble chequeo. De igual forma, las Buenas Prácticas de Documentación son revisadas. Adicionalmente, se comprueba que las muestras de retención tomadas cumplan con todos los requerimientos del registro sanitario con especial énfasis en: el número de lote, la fecha de fabricación, la fecha de expiración y los aspectos visuales del medicamento.

Finalmente, el lote es liberado por Release Office en el sistema SAP, el mismo que está validado para que no se pueda facturar un lote que no ha sido liberado. Diariamente se registra en una matriz de control los lotes liberados, las novedades encontradas y el tiempo de

ejecución en cada etapa de la liberación. Descrito en procedimiento interno número **PROC-000327 “Aprobación/Rechazo Productos Farmacéuticos”**

Los roles desempeñados por Director Técnico, Jefe de Aseguramiento de calidad, es garantizar que el producto se elabore y se libere de acuerdo con la información contentiva en el registro sanitario, por lo cual, la condición es que el proceso haya cumplido con cada una de las etapas previas de fabricación hasta la obtención del producto terminado. El Jefe de Control de Calidad garantiza mediante análisis físicos - químicos y microbiológicos que los materiales usados, así como los controles en proceso y los ensayos cumplan con las especificaciones vigentes, y finalmente el Gerente de Producción, no podrá hacer uso de ningún material inicial que no haya sido verificado su calidad estando en estado en cuarentena en la fabricación del producto, además garantiza que la fabricación del producto haya cumplido con todos los parámetros descritos en el registro de lote en cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, procedimientos de operación estándar e instrucciones de trabajo.

2.4 Gestión de Proveedores y Contratados

La gestión de los proveedores, fabricantes y contratados es realizada a través del Programa de Calificación de Proveedores y es de responsabilidad del área de aseguramiento de calidad Global. Las bases de este programa están en torno al conocimiento de la cadena de suministro de los fabricantes, distribuidores y proveedores. Además, el manejo de estos es complementado con el programa de auditoría externa. Las auditorías externas son realizadas a los fabricantes, distribuidores y proveedores de forma periódica en función del riesgo.

El sistema de calificación de fabricantes y proveedores de ingredientes farmacéuticos activos (API) y otros proveedores de materiales críticos se define en el procedimiento global **PROC-003843 Supplier Qualification** por el área ESQ (External Supplier Quality). Las actividades a realizar y la evaluación de estos materiales se establece en el **PROC-000520 Proceso de calificación (homologación) de API - Excipientes y Material de Envase Empaque**.

La elección de los principales o adicionales fabricantes de ingredientes farmacéuticos activos (API) y otros proveedores de materiales críticos se basa en el conocimiento y / o experiencia del material/ingrediente involucrado en la industria y desarrollo analítico, producción, unidad de síntesis, unidad de calidad (control de calidad y aseguramiento de calidad) y / o compras.

Cada calificación se basa en la recopilación y evaluación de los documentos proporcionados por el contratista / fabricante / proveedor, la producción de lotes de prueba / lotes a gran escala / lotes de estabilidad y una auditoría exitosa, en la medida en que sea aplicable y se defina como necesario.

La aprobación final de los contratistas / fabricantes / proveedores es realizada por ESQ, Calidad de los proveedores externos; (ESQ: External Supplier Quality; por sus siglas en inglés) que es parte de Aseguramiento de Calidad Global.

Para garantizar que los productos fabricados cumplen con las normativas que evitan la EBB (Transmisión de la Encefalopatía Espongiforme Bovina), para cada material suministrado se solicitan a los proveedores que las confirmaciones de TSE / BSE estén disponibles.

El reporte de que un producto haya sido posiblemente falsificado puede venir reportado de fuentes como: distribuidoras, farmacias, pacientes directos, entre otros. Asimismo, puede ser detectado para el caso de productos importados/ de terceros durante el proceso de Recepción en la Bodega de Tecnandina S.A. Se realiza la investigación respectiva y se comunica a la entidad regulatoria del país.

En caso de utilización de ayuda externa científica, analítica u otra técnica en relación con la producción y/o análisis, los fabricantes/proveedores correspondientes tienen que ser calificados de antemano. Las actividades subcontratadas se llevan a cabo exclusivamente sobre la base de acuerdos de calidad en el que las responsabilidades de ambas partes están claramente definidas.

Todos los materiales usados son comprados de los proveedores que se encuentren calificados, estos materiales una vez que sean receptados en el almacén son inspeccionados, muestreados y analizados para comprobación de calidad de acuerdo con la especificación. Por lo cual los mismos, no podrán ser usados hasta tener la decisión de uso. Si estos no cumplen sus características, físicas, químicas y microbiológicas se rechaza los materiales y se gestiona la logística inversa hacia el proveedor.

El listado de los fabricantes por contrato y laboratorios contratados, incluyendo las direcciones y datos de contacto se presenta en el Anexo 3 (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 3)

2.5 Gestión de Riesgos para la Calidad

Las metodologías utilizadas para la gestión de riesgos de calidad siguen los requisitos de la normativa ICH Q9. Como métodos de gestión Tecnandina S.A. se encarga de la identificación, evaluación y mitigación de los riesgos de acuerdo con la herramienta Análisis Modo de Fallos y Efectos (FMEA), de acuerdo con lo descrito al procedimiento número **PROC-000306 Análisis de Riesgo**.

A nivel corporativo, se fijan definiciones y requisitos básicos que deben ser adaptados en los sitios de fabricación individuales. Asimismo, se organiza a este nivel la gestión de las actividades de Gestión del Riesgo de Calidad. Los requisitos se definen en los respectivos procedimientos, que tienen que ser adoptados localmente a nivel local.

2.6 Revisión de la Calidad de Productos

Para cada medicamento fabricando en Tecnandina se realiza una Revisión de Calidad del Producto (PQR, por sus siglas en inglés), según **PROC-000307 Revisión de Calidad del Producto (PQR)**. La metodología empleada para esta revisión cumple con los requisitos establecidos en el capítulo 1.10 de la parte 1 de la normativa Europea para medicamentos.

De acuerdo con esta normativa, los siguientes puntos son evaluados:

No.	Puntos de Revisión
1	Revisión de las materias primas, incluyendo materiales de empaque ¹ usados en el producto, especialmente los de nuevos proveedores.
2	Revisión de los resultados de los parámetros críticos de control en procesos y producto terminado. ²
3	Revisión de todos los lotes que fallaron en el cumplimiento de las especificaciones establecidas y su investigación.
4	Revisión de todos los desvíos significativos o no conformidades, sus investigaciones y la efectividad resultante de las acciones correctivas y preventivas tomadas en caso de desvíos recurrentes.
5	Revisión de todos los cambios realizados a los procesos y métodos analíticos.
6	Revisión de las variaciones al Registro Sanitario propuestas/concedidas/rechazadas, incluyendo los dossiers fabricados para otros países (exportaciones).
7	Revisión de los resultados del programa de monitoreo de estabilidad y cualquier tendencia adversa.
8	Revisión de todas las devoluciones, quejas y retiros relacionados con la calidad y las investigaciones realizadas en ese momento.
9	Revisión de la conformidad de cualquier acción correctiva previa al producto, procesos o equipos.
10	Revisión de los compromisos post-registro para nuevos registros sanitarios y variaciones en los registros sanitarios.
11	Revisión del estado de calificación de los equipos y sistemas de apoyo crítico más relevantes, ej. sistema de ventilación, agua purificada, aire comprimido, etc.
12	Revisión de cualquier acuerdo de calidad definido en el Capítulo 7 (de la Directriz de la UE sobre las BPM, Parte I) para asegurar que están actualizados.

¹Material de empaque primario

²Se limita a los parámetros de ensayo críticos

3 Personal

3.1 Organigrama

El organigrama de la empresa que incluye: aseguramiento de calidad, producción, control de calidad, servicios logísticos, ingeniería, mantenimiento y demás relacionadas incluyendo la alta dirección, se encuentra en el Anexo 4 (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 4)

El número de empleados que trabajan en Tecnandina se describe a continuación:

Área	Empleados
Dirección de Planta	2
Aseguramiento de Calidad	23
Control de Calidad	40
Producción	113

Área	Empleados
Mantenimiento/ Ingeniería	23
Logística	34
AMS	11
EHS	4
Finanzas/ Controlling	4
RRHH	3
Supply chain	7
Compras	2
GOBs	3
Total	279

*El número de empleados está sujeto a cambio.

3.2 Describe al personal clave en experiencia y responsabilidades

Las personas claves son los líderes de cada gerencia. Sus responsabilidades y experiencias se describen en su descripción del puesto y perfil del empleado respectivamente.

3.3 Descripción de horarios y turnos

El horario en la actualidad dentro de Tecnandina S.A. es de 3 (tres) turnos; uno diurno y los otros dos nocturnos.

- Diurno: 07h30 a 16h10
- Nocturno: 16h10 a 00h40
00h10 a 08h40

4 Instalaciones y Equipamiento

4.1 Instalaciones

Tecnandina está construida sobre un área de 50.000 m². Las coordenadas geográficas del sitio son: 0° 03' 55" S 78° 28' 03" W. Las instalaciones se encuentran en un área mixta, (industrial de mediano impacto) y datan del año 1986. Existe una planta dedicada a la manufactura, envase, empaque, almacenamiento junto con análisis químico, físico y microbiológico. Por otro lado, en el año 2024 se inauguró una nueva planta (bloque 205) exclusiva para la fabricación, envase y empaque a granel de un nuevo producto.

En las dos plantas, todas las instalaciones han equipadas conforme a los requisitos de buenas prácticas de manufactura vigentes. La distribución y espacio de las instalaciones y edificios se describe a continuación:

Área	m ²
Bodega Central	3402
Bodega Distribución	2150
Producción	3454
Envase	600
Empaque	900
Manufactura	2305
Acondicionamiento	264

Área	m ²
Control de Calidad	880
Mantenimiento	1000
Administrativos, Aseguramiento de Calidad,	3060
TOTAL TERRENO	50.000 m ²

La numeración de los edificios se describe a continuación:

Edificio	No de bloque
Bodega	201-202
Producción, Empaque, Control de Calidad,	204-205
Aseguramiento de Calidad, Administración,	206
Dirección, Despacho, Bodega	
Tratamiento de Aguas Servidas	215
Cisterna	207

4.2 Descripción de las áreas de manufactura:

El área de pesaje se encuentra en la fabricación. Esta área se encarga del fraccionamiento de materias primas según las cantidades solicitadas para las distintas fórmulas y ordenes de producción. El proceso de pesaje es controlado mediante el sistema MES Dispensing System validado.

La manufactura tiene una superficie de 2305 m² y se ocupa de las operaciones unitarias para el proceso de fabricación de productos farmacéuticos en diferentes líneas como líquidos, sólidos y semisólidos. En estas instalaciones se llevan a cabo los siguientes procesos de fabricación: mezclado, tamizado, homogeneización, granulación, secado, compresión, encapsulado, recubrimiento y envase. Todas las áreas generadoras de polvo tienen esclusas adicionales para materiales y personal con el fin de evitar la contaminación cruzada y asegurar el concepto de corredor limpio.

El centro de empaque tiene una superficie de 900m² con diferentes líneas de empaque para el embalaje primario y / o secundario de formas farmacéuticas.

Adicionalmente, hay una planta piloto para lotes de prueba equipada con máquinas de tamaño piloto incluyendo un granulador de lecho fluido Hüttlin de una capacidad de 3 kg. La planta es manejada por el departamento de AMS con el apoyo de Producción.

El área de almacenamiento tiene una superficie cubierta de 5552 m², en estas áreas se desarrollan actividades descritas en las Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte. Adicionalmente, existe un área identificada para la inspección y muestreo de material. Se cuenta con un área para la impresión de leyendas y/o acondicionamiento de productos. Adicionalmente el área de bodega cuenta con un espacio separado y bajo llave para las sustancias sujetas a fiscalización.

Los planos de áreas, laboratorios y los flujos de materiales, productos y personal se encuentran descritos en los planos adjuntos en el Anexo 5 (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 5)

4.2.1 Breve descripción de los sistemas de apoyo crítico relevantes.

4.2.1.1 Sistema de ventilación

En términos de sistemas críticos, Tecnandina en las áreas de fabricación cuenta con un sistema de ventilación diferenciado y un HVAC.

El sistema de Ventilación está diseñado para operar continuamente todo el tiempo. En el proceso, el aire del ambiente se filtra y se distribuye a las instalaciones. Con esto, el sistema garantiza la ausencia de contaminación en las áreas de producción, debido a la entrada de aire filtrado. El aire que ingresa a las áreas de producción no es recirculado, este es eliminado.

Los sistemas de ventilación instalados tienen la posibilidad de funcionar en un modo automático o manual. Por otro lado, un operador de producción está a cargo de la verificación del cumplimiento de la especificación de la presión diferencial en los manómetros, instalados en las salas de producción. En caso de cualquier defecto, falla o falta de aire que altere la presión diferencial, hay un proceso estándar para manejar esta contingencia. Descrito en el procedimiento número **PROC-000055, “Plan de Contingencia en caso de fallas del Sistema de Ventilación”**.

El sistema **HVAC** está instalado en el edificio 205 para áreas no clasificadas y clase E:

Las áreas clasificadas están siendo operadas por cuatro (4) unidades manejadoras de aire (UMA), dos de las cuales sirven para suministrar aire acondicionado y tratado, mientras que las otras dos, sirven para extraer aire de ellas.

Para la cabina de lavado ubicada en la zona de lavado 3, se dispondrá de un ventilador de extracción exclusivo para evitar el uso de conductos de otras zonas y así eliminar la contaminación cruzada.

Las áreas no clasificadas están siendo operadas por una (1) unidad de manejo preparada para la filtración de aire y una caja de mezcla para la recirculación y renovación de aire fresco y por dos ventiladores, uno para el suministro y el otro para la extracción de aire.

A continuación, se describen los sistemas instalados en el edificio 205:

- La UMA-1 se encargará de suministrar aire fresco cien por cien tratado y filtrado para cada una de las áreas de producción clasificadas que se detallan a continuación:
- EC-B205-P1-FP-1.40 CORREDOR 6
- EC-B205-P1-BD-1.17 ESCLUSA LA DISPONIBILIDAD DE MATERIALES
- ESCLUSA DE SALIDA DE EMERGENCIA EC-B205-P1-FP-1.57

A través de este equipo se suministrará aire a cada una de las estancias de tal forma que se controle la temperatura, la humedad y la presurización de cada una de estas zonas según sus requerimientos.

- La UMA-1 se encargará de suministrar aire fresco cien por cien tratado al pasillo principal del edificio. Esta unidad se encargará de controlar la temperatura y humedad del pasillo central de la zona de producción y suministrar una cantidad de aire suficiente para presurizar el pasillo por encima de cada una de las zonas de producción.

Las principales características de la unidad UMA-1 son las siguientes:

- Tipo: 100% aire fresco
- Recirculación: no aplicable
- Refrigeración: expansión directa
- Calefacción: resistencias eléctricas
- Humidificación: no permitida
- Caudal de alimentación: Constante, controlado por el sistema BMS, que actúa sobre el motor conmutado electrónicamente para aumentar o disminuir las revoluciones y mantener así un caudal de alimentación constante.
- Caudal de extracción: no aplicable
- Filtración final: Filtro F9 en la unidad de manipulación. No se requieren filtros de terminales.

La UMA-2 se encargará de extraer el aire del pasillo y de las estancias contiguas para generar renovación de aire en esta zona y controlar su presurización

- EC-B205-P1-FP-1.40 CORREDOR 6
- EC-B205-P1-BD-1.17 BLOQUEAR LA DISPONIBILIDAD DE MATERIALES

Las principales características de la unidad UMA-2 son las siguientes:

- Tipo: 100% de extracción
- Recirculación: no aplicable
- Refrigeración: no aplicable
- Calefacción: no aplicable
- Humidificación: no aplicable
- Flujo de suministro: no aplicable
- Caudal de extracción: constante, controlado por el sistema BMS, que actúa sobre el motor conmutado electrónicamente para aumentar o disminuir sus revoluciones y mantener así un caudal de extracción constante.
- Filtración final: Filtro F9 en la unidad de manipulación.

La UMA-1 y la UMA-2 están configuradas para trabajar al mismo tiempo de tal manera que el suministro y la extracción de aire se controlan y coordinan a través del sistema BMS para garantizar la presurización del pasillo con el flujo de aire requerido para mantener una renovación de aire de acuerdo con los requisitos para salas de clase D.

La UMA-3 se encargará de suministrar aire fresco cien por cien tratado y filtrado para cada una de las áreas de producción clasificadas que se detallan a continuación:

- EC-B205-P1-FP-1.36 ESCLUSA DE AIRE PERSONAL DE PROCESO MASCULINO EXCLUSIVO
- EC-B205-P1-FP-1.50 ESCLUSA DE AIRE PERSONAL DE PROCESO FEMENINO EXCLUSIVA
- EC-B205-P1-FP-1.37 GRANULACIÓN - LECHO FLUIDO 2
- EC-B205-P1-FP-1.53 MEZCLADOR
- EC-B205-P1-FP-1.38 ESCLUSA DE AIRE DE PROCESO DE MATERIAL EXCLUSIVO
- EC-B205-P1-FP-1.39 COMPRESIÓN 4
- EC-B205-P1-FP-1.41 RECUBRIMIENTO 3
- EC-B205-P1-FP-1.42 RECUBRIMIENTO 4
- EC-B205-P1-FP-1.43 RECUBRIMIENTO 5
- EC-B205-P1-FP-1.44 RECUBRIMIENTO 6
- EC-B205-P1-FP-1.45 RECUBRIMIENTO 7
- EC-B205-P1-FP-1.46 RECUBRIMIENTO 8
- EC-B205-P1-FP-1.47 OFICINA DE SUPERVISIÓN Y CONTROL
- EC-B205-P1-FP 1.48 PREPARACIÓN DE LA LACA
- EC-B205-P1-FP 1.54 ÁREA DE PESAJE DE AGUA
- EC-B205-P1-FP-1.49 INSPECCIÓN E IMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS
- EC-B205-P1-FP-1.51 ALMACÉN DE EQUIPOS LIMPIOS
- EC-B205-P1-FP-1.52 ÁREA DE LAVADO 3
- EC-B205-P1-FP-1.55 ALMACÉN DE FABRICACIÓN

A través de este equipo se suministrará aire a cada una de las estancias de tal forma que se controle la temperatura, la humedad y la presurización de cada una de estas zonas según sus requerimientos.

Las principales características de la unidad AHU-3 son las siguientes:

- Tipo: 100% aire fresco
- Recirculación: no aplicable
- Refrigeración: expansión directa
- Calefacción: resistencias eléctricas
- Humidificación: no permitida
- Caudal de alimentación: Constante, controlado por el sistema BMS, que actúa sobre el motor conmutado electrónicamente para aumentar o disminuir las revoluciones y mantener así un caudal de alimentación constante.
- Caudal de extracción: no aplicable
- Filtración final: Filtro F9 en la unidad de manipulación. No se requieren filtros de terminales.

La UMA-4 se encargará de extraer de cada una de las zonas clasificadas detalladas en el punto anterior, a excepción de la ZONA DE LAVADO 3, para generar renovación de aire en esta zona y controlar su presurización.

Las principales características de la unidad AHU-4 son las siguientes:

Tipo: 100% de extracción

- Recirculación: no aplicable
- Refrigeración: no aplicable
- Calefacción: no aplicable
- Humidificación: no aplicable
- Flujo de suministro: no aplicable
- Caudal de extracción: constante, controlado por el sistema BMS, que actúa sobre el motor conmutado electrónicamente para aumentar o disminuir sus revoluciones y mantener así un caudal de extracción constante.
- Filtración final: Filtro F9 en la unidad de manipulación.

Las unidades de manipulación AHU-3 y AHU-4 están configuradas para trabajar al mismo tiempo de tal forma que el suministro y la extracción de aire se controlan y coordinan a través del sistema BMS para garantizar la presurización del pasillo con el flujo de aire necesario para mantener una renovación de aire según los requisitos de las salas de clase D.

• La UMA-5 da servicio al corredor técnico de tal manera que se realiza una recirculación parcial del aire mezclándolo con aire fresco de acuerdo con el requerimiento mínimo para el área del corredor técnico (EC-B205-P1-AT-1.16 Área Técnica de Recubrimiento y Lecho Fluidizado).

Las principales características de la unidad AHU-5 son las siguientes:

- Tipo: Recirculación parcial con renovación de aire a través de la cámara de mezcla.
- Renovación de aire: existente para la entrada de aire fresco a través de la succión del ventilador manipulador.
- Refrigeración: no aplicable
- Calefacción: no aplicable
- Humidificación: no aplicable
- Caudal de alimentación: constante, controlado por el sistema BMS, actuando sobre el motor conmutado electrónicamente para aumentar o disminuir sus revoluciones y mantener así un caudal de alimentación constante.
- Caudal de extracción: no aplicable.
- Filtración final: FOGN / ISO ePM grueso 50% / .7 m²

Todas las UMA estarán ubicadas en la terraza del edificio 205 en el nivel +6.95.

La caja de paso que ayuda a pasar desde la zona de envasado edificio 205 hasta el almacén central de la planta será tratada con aire de la UTA-, de tal forma que siempre estará presurizada positivamente y evitará que el aire de las zonas clasificadas se contamine con el aire de las naves.

Existe un ventilador de extracción exclusivo (FE-03) para el uso de la cabina de lavado en la ZONA DE LAVADO 3, que se encargará de extraer el aire y los vapores generados en la cabina de lavado y evitar así la contaminación cruzada por la interconexión de las tuberías con las zonas de producción circundantes.

Por último, se cuenta con un ventilador de alimentación y un ventilador de extracción, situados a la cota -6,80m del edificio 205, que se destinarán a la renovación de aire en tres zonas no clasificadas, que son:

EC-B205-SB-AT-0.08 SALA ELÉCTRICA

EC-B205-SB-AT-0.11 CUARTA IT

EC-B205-SB-AT-0.12 PLANTA DE AGUA

La división de cada una de las zonas de la planta de producción, cota 0,00 m, con respecto a las unidades de manipulación de las que se utilizan.

Todas las UMA estarán ubicadas en la terraza del edificio 205 en el nivel +6.95.

La caja de paso que ayuda a pasar desde la zona de envasado edificio 205 hasta el almacén central de la planta será tratada con aire de la UMA-, de tal forma que siempre estará presurizada positivamente y evitará que el aire de las zonas clasificadas se contamine con el aire de las naves.

Todas las áreas clasificadas como, por ejemplo: fabricación, envase, muestreo, folios, planta piloto y laboratorio de microbiología se clasifican según la política Grünenthal como Clase E. A excepción de la zona de siembra microbiológica la cual se encuentra clasificada como Clase C de acuerdo con la guía EU GMP.

Para normalizar el proceso interno de las pruebas de partículas por m³ de acuerdo con las guías: ISO 14644 y EU GMP, se consideraron las especificaciones máximas permitidos para la clase D, esto aplicada a las áreas de fabricación y llenado en Tecnandina que han sido categorizadas como Clase E. Descrito en el procedimiento número **PROC-000066**
Calificación de sistemas de apoyo crítico, áreas y Equipos.

Clasificación de las áreas acorde al **Procedimiento Global PROC-003609 Requirements for the Premises, Production Environment and Equipment**

Clasificación de las salas			Número máximo permitido de partículas por m3					Límites de contaminación microbiana		
EU GMP Guide *	EN ISO 14644-1		US Guide	EU GMP Guide				Guía EU GMP	Guía US	Guía EU GMP
	at rest	in operation	in operation	at rest	in operation	at rest	in operation	CFU/m3	CFU/m3	contact plates CFU/plate
				0.5µm	0,5µm	5.0µm	5.0µm			
A	4,8	5	100	3520	3520	20	20	<1	1	<1
		6	1000						7	
B	5	7	10000	3520	352000	29	2900	10	10	5
C	7	8	100000	352000	3520000	2900	29000	100	100	25
D	8			3 520 000	No definido	29 000	No definido	200		50
E				No definido	No definido	No definido	No definido	400		100
F				No definido	No definido	No definido	No definido	No definido		No definido

* La clase E y F están clasificadas internamente por Grunenthal

Para Tecnandina la clase E tiene los siguientes parámetros:

Clasificación	Número máximo permitido de partículas por m3				Límites de contaminación microbiana		
Guía EU GMP *	Guía EU GMP				Guía EU GMP	Guía US	Guía EU GMP
	at rest	in operation	at rest	in operation	CFU/m ³	CFU/m ³	contact plates CFU/plate
	0,5 µm	0,5 µm	5,0 µm	5,0 µm			
E	3 520 000	no defined	29 000	not defined	400		100
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000	100	100	25

En las áreas de fabricación y envase existe el concepto de corredor limpio con esclusas de personal y de material en las áreas generadoras de polvo; eso significa que el aire fluye desde el pasillo hacía las esclusas y desde las áreas de producción hacia las esclusas mediante un efecto de sumidero.

Semáforos (verde / rojo) se instalan en cada área de fabricación y llenado, con el fin de proporcionar ayuda visual para la detección temprana de problemas en presiones diferenciales y el sistema de ventilación.

Las instalaciones tienen por lo menos 8 cambios de aire por hora, descrito en el procedimiento número **PROC-000077**, “Operación y Mantenimiento del Sistema de Ventilación”.

Según el procedimiento, las condiciones de las instalaciones de las áreas clasificadas descritas anteriormente se mantienen dentro del siguiente rango:

- Mínimo: 0,020 in H₂O / 5 Pa.
- Máximo: 0,160 in H₂O / 40 Pa.

A excepción de la cabina de soplando del área de muestreo y diseño, en donde el rango de presión diferencial es:

- Mínimo: - 0,250 in H₂O / - 62,5 Pa.
- Máximo: + 0,250 in H₂O / + 62,5 Pa

La filtración del aire se la realiza con prefiltros de 30-35% de eficiencia y filtros terminales de 95% de eficiencia. En las unidades nuevas existen filtros intermedios con 85% de eficiencia. Los manómetros de presión diferencial calibrados regularmente y ubicados en las instalaciones de fabricación, sirven también como indicadores de fallas de los sistemas de ventilación. De acuerdo con el procedimiento **PROC-000055 Plan de Contingencia en caso de fallas del Sistema de Ventilación**, un cambio en la presión diferencial determina un fallo de uno de los sistemas de ventilación.

4.2.1.2 Sistema de Purificación de Agua

El Sistema purificación de Agua garantiza la producción de agua purificada usando el equipo Letzner. El agua purificada se utiliza en fabricación y control de calidad. El material usado en la red de distribución y almacenamiento de agua purificada es de acero inoxidable 316 L, así como las todas las partes que están en contacto con el producto.

El equipo tiene una capacidad de producción promedio de 2200 L / h. El proceso consiste en que el agua sale del depósito (cisterna), pasa por un banco de filtración de 5 micras, luego pasa a través de 2 lámparas UV (254 nanómetros) y luego entra a un tanque de reducción de sólidos (desferretización). Luego, la concentración de cloro se elimina en un tanque que contiene carbón activado; el agua continua hacia un proceso de microfiltración para evitar el paso de partículas mayores a 10 μm . Con la ayuda de una bomba multietapas, existe un aumento de la presión para que continúe al proceso de ósmosis inversa y electro deionización, para obtener el agua purificada con una conductividad menor 2,5 $\mu\text{S} / \text{cm}$ (aproximadamente 1,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$). Finalmente, el agua se calienta a 70 ° C aproximadamente y se almacena en dos tanques de capacidad de 4000 L y 3500 L (Total 7500 L). Finalmente, el agua purificada se distribuye hacia los diferentes puntos de uso. Cada etapa del proceso de generación de agua purificada tiene un punto de muestreo.

El descenso de la temperatura se compensa con otro proceso de calentamiento durante la recirculación del agua purificada, para garantizar siempre la temperatura entre 65 ° C - 75 ° C en el loop de distribución, de esta manera se controla el riesgo de contaminación microbiana.

Se cuenta además con un nuevo sistema de distribución de agua Purificada, para el edificio 205 que se alimenta desde actual purificador Letzner la válvula (VDA-11) hasta el tanque de almacenamiento (T-01), un sistema de bombeo compuesto por dos bombas (B-01 y B-02) y su instrumentación de control, un sistema de calentamiento (C-01) con su tablero de fuerza y un loop de distribución de agua purificada que suministra a 11 puntos de uso.

El Sistema de distribución de Agua Purificada cuenta con un tanque de almacenamiento de 5500 L, un intercambiador de calor con tres etapas que funcionan independientemente y mantienen la temperatura del agua por encima de los 65°C y dos bombas de recirculación con variadores de frecuencia que funcionan al mismo tiempo y toman agua del tanque para distribuirla a los puntos de uso del edificio 205 y mantiene la recirculación constante.

El monitoreo del agua purificada se realiza de la siguiente manera:

- Frecuencia mensual: Loop de agua purificada y sistema Letzner. El control microbiológico, se llevará a cabo el segundo martes de cada mes, ± 2 días.
- Frecuencia semanal: Loop de agua de pozo + cloro. El control microbiológico del agua potable será una vez por semana. Estos procesos se describen en el **PROC-000357 Procedimiento para Muestreo y Análisis Microbiológico de Agua Purificada, Agua de Pozo más Cloro y Agua en Proceso Sistema Letzner**

El esquema del sistema de agua purificada incluyendo los puntos de muestreo, se encuentra en el Anexo 5 (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 5)

4.2.1.3 Sistemas Relevantes

Breve descripción de otras utilidades pertinentes a otros sistemas de apoyo relevantes son el aire comprimido, el nitrógeno y la generación de vapor para autoclave.

Aire comprimido

El Aire Comprimido, se genera utilizando dos compresores Atlas Copco, oil free que aseguran un funcionamiento alternativo. El primero es el compresor de rigor y el otro es una alternativa de seguridad. El aire se toma del ambiente externo y es pre filtrado, luego se presuriza y se almacena en dos tanques. A partir de ahí se distribuye a las instalaciones.

El aire comprimido se utiliza en los sistemas neumáticos y tomas de aire dentro de la planta. Los puntos de suministro de aire comprimido se encuentran en las instalaciones de producción. En estos puntos están instalados equipos de Filtro de Aire de Alta Eficiencia, lo que permite el manejo de aire 99,97% libre de impurezas. Estos puntos son calificados anualmente, así como el aire almacenado en los tanques.

Vapor

Vapor se genera únicamente para el equipo de autoclave del área de microbiología. El vapor se genera en el equipo en condiciones controladas usando un procesador electrónico. El vapor se produce utilizando resistencia eléctrica.

Nitrógeno

El Nitrógeno es proporcionado por un proveedor con el respectivo certificado de análisis. El gas es transportado por un tubo de cobre desde los tanques recargables. El gas va a las áreas de fabricación y de laboratorio donde es utilizado. Los lugares donde el gas está en contacto directo con los productos son calificados anualmente.

Para el Edificio 205:

El nitrógeno se obtiene a través de procesos de separación física del aire comprimido; hasta obtener una pureza del 98%. El suministro de nitrógeno es el único punto de uso. La red de nitrógeno es de acero inoxidable.

El sistema de generación de Nitrógeno cuenta con un tanque de almacenamiento de 500L que cuenta con una válvula de purga y previo a su uso tiene un filtro de cartucho final.

El equipo cuenta con un sistema de control que permite la visualización en tiempo real de las variables del proceso y alarmas.

Variables de proceso: Presión, Flujo de nitrógeno y Pureza del nitrógeno

Alarmas: Baja presión de aire y baja pureza

El sistema de generación de nitrógeno no está conectado al BMS.

4.3 Equipamiento

4.3.1 Equipos

El listado con los equipos más relevantes para producción y control de calidad se encuentra el Anexo 6 (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 6).

4.3.2 Mantenimiento preventivo

Las actividades de mantenimiento de máquinas y equipos sigue lo descrito en el procedimiento **PROC-002036 Procedimiento de Mantenimiento Preventivo y Correctivo de Máquinas y Equipos**, las actividades son planificadas y manejadas dentro del módulo de Mantenimiento Preventivo (Preventive Maintenance, por sus siglas en inglés: PM) en SAP, para ello es necesario seguir lo descrito en el procedimiento **PROC-003375 Procedimiento para Administrar los Procesos de Mantenimiento e Ingeniería en el módulo SAP PM**.

Las frecuencias de ejecución de órdenes de mantenimiento preventivo deben estar contenidas dentro del programa de mantenimiento, teniendo las siguientes consideraciones para estos equipos en particular:

- Mantenimiento trimestral de los sistemas de refrigeración y aire acondicionado que debe ser ejecutado por proveedor externo.
- Mantenimiento semestral de los equipos de Bodegas y Acondicionamiento, excepto las apiladoras manuales que se ejecuta bianualmente.
- Mantenimiento anual de generadores, tableros eléctricos, puestas a tierra y pararrayos.
- Mantenimiento regular de los compresores Atlas Copco realizado por proveedor externo.
- Mantenimiento bianual de la bomba de pozo.
- Mantenimiento trimestral de los equipos de ventilación mecánica, excepto las manejadoras RLT, que se ejecuta anualmente.

La planificación de mantenimiento preventivo en el módulo SAP PM es usada para evitar posibles fallas en equipos y reducir el desgaste de la infraestructura. En el módulo SAP PM se utilizará dos estrategias como base del mantenimiento preventivo:

- Time Based Strategy (Estrategia basada en el tiempo)
- Performance Based Strategy (Estrategia basada en el rendimiento)

Por otro lado, la planta cuenta con un plan de mantenimiento de la infraestructura, descritas en el procedimiento **PROC-000033 Mantenimiento de las instalaciones**. De la misma forma

para planificar los mantenimientos de las instalaciones es usado el módulo SAP PM módulo SAP PM.

Para priorizar el mantenimiento, y debido al número de áreas, se ha dividido la PLANTA TECNANDINA INFRAESTRUCTURA en:

- Áreas calificadas GMP: Fabricación, envase, muestreo, microbiología, planta piloto, esclusas y corredores GMP.
- Áreas Generales: no poseen clasificación GMP.

La frecuencia de mantenimiento es flexible, por lo general varía entre 1 a 12 meses para las áreas clasificadas GMP, las áreas generales aproximadamente la frecuencia es cada 2 años. Cada equipo también cuenta con un plan de mantenimiento preventivo definido, este mantenimiento es registrado y planificado bajo el módulo PM en SAP. El mantenimiento de los equipos va a depender de las características y frecuencias dadas para cada equipo, descritos en los procedimientos individuales.

4.3.3 Calibraciones, calificaciones y validaciones

El Sistema de Calibraciones asegura que todos los equipos de inspección, medición y análisis, incluyendo los equipos mecánicos, automáticos o electrónicos usados en los departamentos relacionados con Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) (Ej. Producción, Bodega, Seguridad Industrial Salud Ocupacional y Medio Ambiente (EHS), Laboratorios), de la Planta Farmacéutica Tecnandina (Quito Site) sean adecuados para su propósito determinado y que sean capaces de reproducir resultados válidos.

Las calibraciones siguen directrices de procedimientos globales descrito en el **PROC-005165 Calibration**.

El proceso de calificación seguirá el modelo internacional V según el SOP global: **PROC-004031 "Premise, Utility and Equipment Qualification"**, **PROC-003609 "Requirements for the Premises, Production Environment and Equipment"** y **PROC-004099 "Validation Master Plan: Procedure for Analytical Instrument Qualification (AIQ)"** las actividades de calificación tienen enfoque al riesgo, por lo cual se debe identificar los aspectos críticos para establecer el alcance de las pruebas y la evaluación durante la calificación propiamente dicha.

Finalmente, las validaciones son monitoreadas bajo el Plan Maestro de Validaciones lo cual describe detalladamente todas las actividades, estado, cronograma de validaciones y calificaciones que se llevan a cabo en Tecnandina durante el año, contando con una revisión de ajuste en el transcurso de este período; utilizando como fundamento las guías:

- PIC/S PI 006 Validation Master Plan
- PIC PE 009 Guide to good manufacturing practice for medicinal products
- EudraLex Volume 4 Annex 15: Qualification and Validation
- Resolución – RDC N°17, OF 16.04.10 ANVISA

- Resolução RE nº 899/2003
- Guías Relacionados à Garantia de Qualidade, 31 Octubre 2006 ANVISA
- SOPs Globales de Grünenthal
- 21 CFR §211.68, §211.113, §211.165
- GAMP
- WHO Technical Report Series 937

La política de validación está descrita en el procedimiento **PROC-000473 “Validación”**: La política general de la empresa, sus intenciones, y enfoque a validación, incluyendo la validación de procesos, procedimientos de limpieza, métodos analíticos, métodos microbiológicos, procedimientos de control en procesos, sistemas computarizados, y personas responsables por el diseño, revisión, aprobación y reportes de cada fase de la validación deben ser documentados.

La validación deberá extenderse a aquellas operaciones, procesos y sistemas que han sido determinados como críticos para la calidad y pureza del API o del medicamento.

Las instalaciones, sistemas y equipos a ser usados deberán ser calificados y los métodos analíticos deberán ser validados. El personal que forme parte del trabajo de validación deberá ser entrenado apropiadamente.

4.3.4 Limpieza y Sanitización de Equipos

La limpieza de equipos, superficies y herramientas es realizada manualmente con detergentes y sanitizantes definidos. Para las superficies en contacto con los productos, se realiza un enjuague final con agua purificada y desinfectantes según la calidad requerida.

Los procesos y la frecuencia de limpieza y saneamiento de las áreas y equipos se describen en los procedimientos operativos correspondientes. La frecuencia de limpieza es registrada más una doble verificación.

Los productos de limpieza son validados en el área microbiológica para demostrar su eficacia. Estos agentes rotan / cambian bajo una frecuencia establecida (Mensual).

4.3.5 Validación de limpieza

Durante la validación de limpieza, la eficacia de los procedimientos de limpieza de equipos y áreas es evaluada, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Inspección visual: Resultados satisfactorios
- Ausencia de residuos de Ingrediente Activo Farmacéutico (API): El API se selecciona con criterio del "peor caso" a través de Análisis de Riesgos (FMEA). Los criterios para la determinación de los límites de aceptación son:
 - Método de Dosis Farmacológica: acorde con determinación de MACO en función del PDE (Exposición diaria permitida) del API peor caso.
 - Criterios de evaluación de residuos de API:

- Criterio Máximo arrastre permitido (MACO)
 - Descontaminación microbiológica: 25 cm² se ponen a prueba para confirmar la eliminación de bacterias y hongos. Los criterios de aceptación se establecen en no más de 50 ufc/25 cm² en equipos y máximo 100 ufc/25 cm² en áreas y superficies. Para áreas (criterios aire) máximo 10UFC/m³.

Se evalúa la ausencia de residuos de detergente, mediante la evaluación de riesgo de limpieza a través del NOEL (Nivel sin Efecto Observable).

Los equipos de granulación intensiva (high shear granulation) y el lecho fluido (Fluid bed granulator and drying proces), contemplan varias etapas de limpieza, realizadas con una fórmula que mezcla en proporción definida el agua de pozo + cloro y el detergente (sodio lauril éter sulfato), esta se realiza en los diferentes ciclos en distintos períodos de tiempo. Finalmente, el proceso de secado equipo se ejecuta con aire a una temperatura alrededor de 70 °C.

4.3.6 Sistemas Informáticos Críticos

Los sistemas informáticos críticos para Buenas Prácticas de Manufactura se describen a continuación:

SAP

Sistema utilizado para la gestión de procesos de negocio, gestión de datos maestros y presentación de informes en las áreas de ventas y distribución, control, gestión de materiales, planificación de la producción, liberación de producto terminado, Mantenimiento preventivo y correctivo de máquinas, equipos e instalaciones. (SAP, por sus siglas se define como: Sistemas, Aplicaciones y Productos)

MES (Manufacturing Execution System) / SYSTEM (PharmaSuite)

Por sus siglas en inglés Manufacturing Execution System, se trata de una aplicación de gestión integradora de cada una de las áreas y secciones de los servicios de manufactura. El sistema está conectado directamente a las balanzas de la central de pesaje, para el envío de información de peso de Materias Primas, API y Pesaje de Agua. Emite etiquetas de identificación de las materias primas y se integra con SAP. Asimismo, indica los flujos de trabajo con las limpiezas de las salas incluidas.

TITAN

El software **TITAN** en la actualidad ya no es usado dentro de la planta, sin embargo, se mantiene como respaldo de los datos obtenidos antes de la implementación de los módulos en **Master Control** (Control de Cambios y Seguimiento de Auditorías Externas).

EMPOWER & CHROMELEON

Software utilizado para recibir la información de los equipos HPLC. La información se transforma en curvas cromatográficas y se cuantifica por comparación de una muestra de concentración desconocida con una muestra con una concentración conocida. Otras opciones

utilizadas son la huella de las condiciones cromatográficas, pruebas de auditoría y los informes de resultados.

Nota: El software **CHROMELEON** en la actualidad no es usado dentro del laboratorio, sin embargo, se mantiene como respaldo de los datos obtenidos antes de la implementación de la red cromatográfica con el software **EMPOWER**.

LIMS (Laboratory Information Management System)

Es un software - herramienta de gestión de información para laboratorios con el fin de asegurar la integridad de los datos y la validez de las decisiones, reduciendo el tiempo de aprobación, actualmente se encuentra implementada en Control en proceso LIMS incluye el módulo LabStation que permite integrar casi cualquier instrumento o sistemas de datos.

Master Control

Es la nueva herramienta integrada para la gestión documental en el manejo de Procedimientos Operativos Estándar, instrucciones de trabajo y entrenamientos, documentos de soporte. Además, esta herramienta nos permite registrar las quejas y reclamos, así como administrar los retiros de productos o recall, eventos de calidad, desvíos y el sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA). Finalmente, se cuenta con dos módulos adicionales, uno de ellos es el módulo de auditorías y el otro es el de manejo de control de cambios (MOC).

PROVICON

El sistema Provicon HDGC100 permite el control del equipo Provicon Hüttlin, la cual se basa en un PLC que por medio de sensores de temperatura, presión y caudal de aire se encarga del control de los parámetros contenidos en la receta para ser mostrados en pantalla.

APT-COM 4

El sistema APT-COM™ 4 esta designado para el monitoreo de los parámetros de temperatura y humedad que simulan las cámaras climáticas BINDER, conectas directamente al computador en que está instalado el software, con el cual graba estos parámetros para su posterior descargar de datos para el respectivo control de los productos sometidos a estas condiciones y sus respectivos estudios de estabilidad.

Transwin32

Es el sistema de control central que se encarga de adquirir, visualizar, almacenar e imprimir reportes de verificación, todos los datos obtenidos por el software se transmiten a través de una interfaz de red estándar de comunicación a un PC. El sistema se encuentra funcionando en el área de IPC.

Sistema de gestión de edificios (BMS)

El Sistema de Gestión de Edificios (BMS Building Management System) debe ser un sistema completo diseñado para la implementación escalable de sistemas de automatización que se adapte a sistemas de pequeña y gran escala; buscando la eficiencia energética, la supervisión de los equipos y el monitoreo constante de los sistemas implementados en todo tipo de edificios. Los dispositivos que residen en la red de automatización pueden ser dispositivos compatibles con diferentes protocolos de comunicación y donde la integración con protocolos

es evidente en su arquitectura; tales como BACnet (según ASHRAE 135, 2004), N2, M-Bus, EIB/KNX, Simple Network Management Protocol (SNMP), LonWorks, MODBUS y Carrier CCN.

5 Documentación

El área de documentación es la encargada de recibir, verificar y almacenar la "Documentación Técnica Maestra" de todos los productos que Tecnandina fabrica.

Existe un sistema para el manejo, control de copias y distribución de copias de procedimientos operativos.

También hay procedimientos estandarizados para generar documentación como:

- Especificaciones del producto / proceso
- Especificaciones de las materias primas
- Especificaciones del material de envase empaque
- Registros de lotes maestros para la fabricación, el llenado y el envasado
- Métodos analíticos

En cuanto a los registros de lote (Batch Records), la documentación se revisa y se libera por el Departamento de Aseguramiento de Calidad. Después se archivan por el área de documentación durante un período de al menos un año después de terminada la vida útil del producto.

Por otro lado, para el manejo de procedimientos, políticas, formularios de registro, instrucciones de trabajo y entrenamientos, Tecnandina cuenta con el sistema de gestión documental denominado: **Master Control**. Este sistema nos permite tener una gestión y un control de la documentación generada, con respecto a la elaboración, revisión, aprobación y posterior distribución como copias controladas.

El listado de procedimientos de trabajo y específicos se enlistan en el Anexo 7 (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 7).

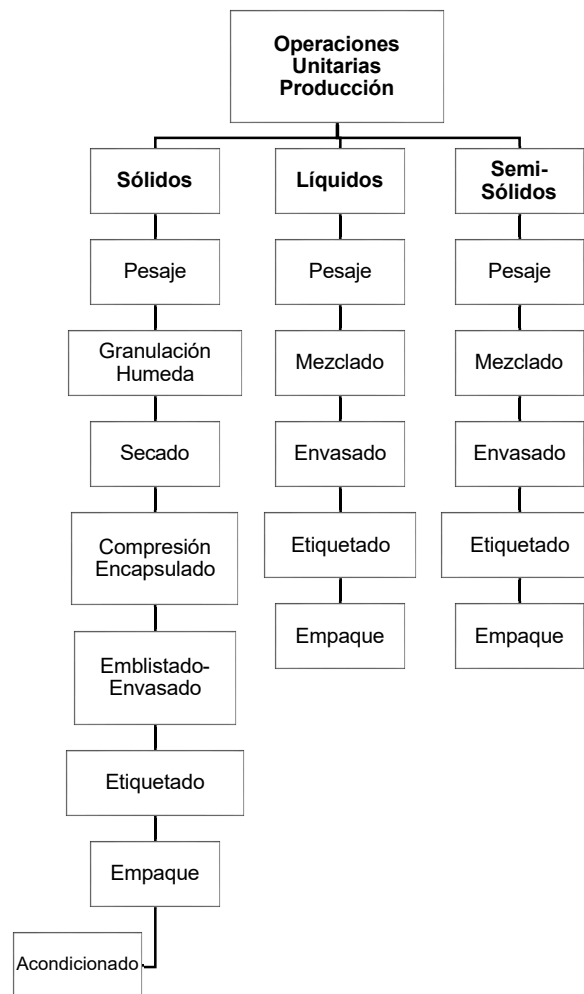
6 Producción

6.1 Tipo de Productos

Para productos comerciales fabricados en la planta, referirse al **Anexo 8**. (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo 8).

Por otro lado, Tecnandina únicamente imprime frases regulatorias o precios (acondicionamiento) en los empaques secundarios de productos citotóxicos y de alta potencia farmacológica. En la planta no se fabrican y/o manipulan productos veterinarios.

Las operaciones unitarias llevadas a cabo en la producción se describen a continuación:



Se adjunta la lista de productos en el Anexo 8.

6.2 Validación de Procesos

Los procesos de manufactura de medicamentos deben ser validados. Los nuevos productos no se deben liberar antes de que la validación se haya completado con éxito, se maneja el concepto de validación prospectiva.

Antes de iniciar el proceso de validación, la calificación y validación de los métodos analíticos de ensayo apropiados debe ser completada.

La validación de los procesos de manufactura sigue los requisitos descritos en el Plan Maestro de Validaciones (PMV), el cual está basado en las exigencias que se describen en los anexos de:

- Normas de la Unión Europea que rigen a los medicamentos. Volumen 4, Buenas prácticas de manufactura de medicamentos para uso humano y veterinario.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº301/2019.

Tecnandina tiene 2 enfoques diferentes para la validación de procesos:

- Validación Prospectiva: realizada para productos que aún no se han lanzado al mercado.
- Validación Concurrente: realizada para productos que ya están presentes en el mercado.

Cuando existe la posibilidad de elegir entre enfoques, la validación prospectiva siempre será preferible.

Los productos que ya están en el mercado y que no han sido validados adecuadamente son identificados y un plan de acción es creado indicando las medidas necesarias, horario y personal responsable para lograr el cumplimiento.

Para considerar un proceso de manufactura completamente validado, se evalúan al menos 3 lotes consecutivos y se emite el reporte oficial de validación.

6.2.1 Gestión de Materiales y Almacenamiento

El Sistema de Calidad de Tecnandina asegura la trazabilidad completa del número de lote, la cantidad y el producto por cada cliente a través del sistema SAP, de todos los materiales que se reciben en la entrada de la mercancía y durante el almacenamiento

La seguridad de los materiales y productos está garantizada con una vigilancia completa de la planta 24/7.

Los termohigrómetros, para el registro de la humedad relativa y la temperatura, se encuentran en varios puntos de las bodegas.

Los materiales son almacenados utilizando pallets de madera, tratados con calor sólo en posiciones numeradas en SAP. La bodega cuenta con alrededor de 6.000 posiciones de pallets.

En el área de despacho, los pedidos se preparan antes de su envío, siguiendo el sistema FEFO.

De igual forma, para la preparación de materias primas y materiales para el área de producción se sigue el sistema FEFO (first expire first out).

Los materiales son rechazados (si aplica) a través del sistema SAP previa autorización del jefe de Release Office, los ítems se colocan en la bodega de destrucción y salen de los libros contables acorde a su procedimiento operativo correspondiente.

7 Control de Calidad

La unidad de control de calidad de Tecnandina está a cargo del muestreo, análisis físicoquímico, control microbiológico de APIs, materias primas, materiales de empaque primario y secundario, granel y productos terminados.

El sistema de control de calidad maneja la siguiente documentación técnica:

- Especificaciones de Materia Prima
- Especificaciones de producto terminado
- Procedimientos Operativos
- Especificaciones del material de embalaje

En los laboratorios, el almacenamiento y la manipulación de reactivos y estándares de referencia, tienen alta prioridad y se lo hace según las normas GMP y principios de EHS.

Se considera también el control microbiológico de ambientes, personal y sistemas críticos.

8 Distribución, Quejas / Reclamos y Retiro de Productos

8.1 Distribución

Tecnandina utiliza el sistema SAP para registrar todas las operaciones de distribución. Release Office genera la aprobación final que permite la distribución de los productos.

Los registros permiten la trazabilidad del lote completo de la planta al cliente en términos de fecha de venta, los datos del cliente, la cantidad y número de lote.

Cuando el producto se almacena en la bodega central (en la posición correspondiente) los datos se introducen en el sistema SAP.

Mensualmente, el personal del Despacho tiene que realizar un inventario de todos los productos terminados, verificando las cantidades en bodega, ubicación, lote y fecha de caducidad de los productos.

Para la entrega del producto al cliente, el documento "Lista de Despachos" se imprime desde el sistema SAP, (es generado automáticamente). Este documento tiene los siguientes datos:

- Nombre del producto
- Código
- Lote
- Estado de lotes (siempre aprobado)
- Descripción
- Cantidad
- Ubicación
- Información correspondiente al cliente.

La lista tiene dos firmas, la primera de ellas es la persona que preparó la entrega, y la segunda firma corresponde a la persona que hizo la doble verificación.

8.2 Quejas / Reclamos, Defectos y Retiro de Productos

El **PROC-004270 Product Quality Complaints Management** respectivo describe cómo administrar y procesar la investigación, la conclusión de la causa raíz y las acciones correctivas y preventivas que se generan en torno a las quejas/reclamos que Tecnandina recibe de sus clientes. Aseguramiento de la Calidad es el encargado de la gestión y procesamiento de todos los reclamos.

Para proceder con la investigación completa del reclamo se realiza una indagación minuciosa sobre los registros de lotes, muestras de retención, fotografías, mails, muestras defectuosas o cualquier otra evidencia.

La investigación concluye siempre con un informe, que se entrega al cliente. La siguiente clasificación de la queja es la siguiente:

- Justificado
- No Justificado
- No Verificable

Las acciones generadas, fechas de ejecución y responsables que se generan luego de la investigación de reclamos justificados ingresan al sistema de Acciones Preventivas y Acciones Preventivas (CAPA) de Tecnandina para un monitoreo y cumplimiento efectivo de las mismas.

Las quejas/reclamos justificados son evaluados en la Revisión de Calidad del Producto (PQR). Un KPI de calidad se prepara mensualmente para revisar el sistema de calidad con respecto a las quejas. El objetivo no es superior a 10 ppm de unidades reclamadas justificadamente, con respecto a las unidades vendidas mensualmente.

En cuanto al retiro de productos del mercado, existe el procedimiento que describe, paso a paso, la decisión y las acciones a tomar en caso de esta eventualidad.

El responsable de Aseguramiento de calidad de la filial comercial tiene el compromiso de preparar y llevar a cabo una reunión interdisciplinaria con la participación de los responsables de: Farmacovigilancia, Director Técnico / Farmacéutico responsable, Asuntos Regulatorios Dirección médica, Cadena de suministro (Supply chain) incluyendo a las jefaturas y gerencias de Grünenthal Ecuatoriana y Tecnandina.

Tras la evaluación de las causas, los riesgos asociados, los resultados de pruebas, los datos de estabilidad y cualquier otra documentación relacionada, se toma la decisión de retirar o no el producto del mercado.

Solo para el caso de Muestras Médicas, la fuerza de ventas del titular del registro sanitario correspondiente se encargará de recoger rápida y eficazmente el producto.

Por último, Aseguramiento de Calidad emite un informe en el cual, se resume el problema que condujo a la decisión de retirada del mercado; las CAPAs (si aplica) y la información acerca de las unidades recogidas (cantidad, origen en el mercado y la disposición final).

9 Autoinspecciones

El **PROC-000308 Auto inspecciones** y el **PROC-004247 Autoinspecciones Global**, que describe las actividades de autoinspección. Se consideran auditorías internas y tienen los siguientes propósitos:

- Verificar el cumplimiento de los principios de Buenas Prácticas de Manufactura, las Buenas Prácticas de Distribución y las Buenas Prácticas de Documentación más las normas legales nacionales vigentes.
- Seguimiento del cumplimiento de las acciones preventivas y correctivas identificadas en auditorías internas anteriores.
- Verificación de la eficacia del Sistema Farmacéutico de Calidad de Tecnandina.

La frecuencia en que se realiza la auditoría interna/auto inspección es anual y va precedida por un plan de auditoría elaborado por aseguramiento de calidad revisado anualmente.

La auditoría interna debe revisar al menos pero no está limitada a los siguientes elementos de la planta:

- Documentación
- Procesos
- Instalaciones
- Personal

Los hallazgos son categorizados de la siguiente manera:

Críticos

Mayores

Otros/menores

Cada auditoría interna es reportada a través de un reporte formal de auditoría interna, mediante el sistema Master Control. Aseguramiento de calidad es el responsable por la preparación y seguimiento del plan anual, la coordinación de las auditorías, seguimiento y almacenamiento de todos los documentos relacionados a las auditorías internas/auto inspecciones llevadas a cabo en Tecnandina.

10 Referencias Normativas

- Comisión Europea, Dirección General de Salud y Consumidores. EudraLex: Normativas de la Unión Europea que Gobiernan los Productos Medicinales. Volumen 4, Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Medicinales de Uso Humano y Veterinario. Notas Explicativas para la Preparación del Archivo Maestro de Sitio. V. 2010
- Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, ARCSA. Guía Para La Elaboración Del Archivo Maestro Del Sitio De Fabricación. Anexo 3 Versión 1.0. Diciembre, 2018.

11 Lista de Anexos (Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos)

Anexo no.	Título
1	Copia del certificado de Constitución de la empresa
2	Copia de certificados vigentes BPM
3	Lista de fabricantes y laboratorios contratados
4	Organigrama
5	Planos del sistema de agua incluyendo los puntos de muestreo, planos del laboratorio de control de calidad, producción, bodega, flujo de materiales y personas.
6	Lista de los principales equipos de producción y laboratorio, incluida la última fecha de calificación.
7	Listado de procedimientos generales y específicos
8	Lista de productos comerciales: formas farmacéuticas fabricadas, incluidos los nombres INN-nombre o nombre común (según esté disponible) de los ingredientes farmacéuticos activos (API) utilizados

12 Historial de Cambios

Versión/ documento no.	Descripción de los cambios
01	<p>Migración del documento al Sistema Master Control</p> <p>Sección 1:</p> <p>Se amplía la información de la línea comercial: Grünenthal Ecuatoriana Cía. Ltda.</p> <p>Información del representante legal de la empresa</p> <p>Información de contacto para retiro de productos.</p> <p>Se ingresa la información de la auditoria ARCSA</p> <p>Se modifican los clientes, se eliminan: Boehringer, Laboratorios Leti, Grupo Farma. Se incluye a filiales de Grünenthal, Hypera- Brainfarma.</p> <p>Sección 2:</p> <p>Se incluye las guías y políticas de Grünenthal Global</p> <p>Se actualiza la información de ANVISA con respecto a la vigencia del Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Resolución RA N° 1.112 de 17 marzo de 2021</p> <p>Se incluye a COFEPRIS, México como organismo que acredita y/o reconoce la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica de Bezirksregierung Köln, Alemania.</p> <p>Se incluye las responsabilidades del área de aseguramiento de calidad</p> <p>Se amplía la información del proceso de liberación de lotes al mercado, se hace referencia al procedimiento de operación estándar</p> <p>Se incluye las responsabilidades de los roles desempeñados con respecto a los productos en cuarentena y su posterior liberación, bajo el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura de: Director técnico, aseguramiento de calidad, jefe de control de calidad y gerente de producción</p> <p>Se hace referencia al procedimiento de operación estándar de calificación de proveedores.</p> <p>Se hace referencia al procedimiento de operación estándar de Análisis de riesgo</p> <p>Sección 3:</p> <p>Se actualiza el número de empleados de acuerdo con el organigrama general</p> <p>Se describe de manera general la experiencia y responsabilidades del personal clave</p> <p>Se incluye la información de horarios y turnos.</p> <p>Sección 4:</p> <p>Se sustituye la oración: "En términos de Calentamiento, Ventilación y Aire Acondicionado (HVAC)" por "En términos sistema crítico"</p> <p>Se incluye la información de las presiones diferenciales del área de diseño y muestreo</p> <p>Se modifica la temperatura del sistema de agua purificada de 65°C a 70-75°C</p> <p>Se incluye la longitud de onda de la lámpara UV. (254nm)</p> <p>Se hace referencia al procedimiento de operación estándar de Muestreo y análisis de agua</p> <p>Se incluyen las siguientes subcapítulos:</p>

	<p>Mantenimiento preventivo</p> <p>Calibraciones, calificación y validación</p> <p>Se incluye la política de validación</p>
--	---

Versión/ documento no.	Descripción de los cambios
01	<p>Se incluye los criterios de evaluación de residuos de API, en la validación de limpieza.</p> <p>Se cambia la superficie en la sección de descontaminación microbiológica de: 28.27cm² a 25 cm²</p> <p>Se cambia el criterio de aceptación de 20 ppm en residuos de detergentes a evaluación de riesgo de limpieza a través de NOEL (Nivel sin Efecto Observable).</p> <p>Se incluye el significado de SAP en español.</p> <p>Se incluye el significado MES: (Manufacturing Execution System).PhamaSuite</p> <p>Se elimina la descripción del sistema CONSUMAN, este es reemplazado por el módulo de SAP para mantenimiento (PM SAP)</p> <p>Se incluye el significado de LIMS (Laboratory Information Management System)</p> <p>Se amplía la descripción de Master Control para el módulo de recall, quejas y reclamos.</p> <p>Sección 8:</p> <p>Se elimina el área de producción, se incluye dirección médica y supply chain como miembros de la reunión interdisciplinaria.</p> <p>Se modifica el texto de la responsabilidad de la fuerza de ventas sólo para el caso de Muestras Médicas.</p> <p>Se modifica la frase “no comprobable “ por “ No verificable”</p> <p>Sección 9:</p> <p>Se hace referencia al procedimiento de operación estándar de Auto inspecciones</p> <p>Se actualizan todos los anexos a:</p> <p>Anexo 1.- Copia del Certificado de Constitución de la empresa.</p> <p>Anexo 2.- Copia del certificado de BPM (GMP) vigente. Anexo 3.- El listado de los fabricantes por contrato y laboratorios contratados</p> <p>Anexo 4.- Organigrama de la empresa.</p> <p>Anexo 5.- Lay out del/los sistema/s de tratamiento y distribución de agua indicando puntos de muestreo). Anexo 6.- Listado de equipos más relevantes de producción y del laboratorio de control de calidad indicando los instrumentos / componentes críticos, y fecha de la última calificación</p> <p>Anexo 7.- Listado de procedimientos de trabajos generales y específicos</p> <p>Anexo 8.- Listado de Productos</p>
02	<p>En la sección 2.1 se cambia la resolución de ANVISA de RDC nº17/2010 a RDC nº301/2019</p> <p>En la sección 6.2 se cambia la resolución de ANVISA de RDC 210/2003 a RDC nº301/2019</p>

Versión/ documento no.	Descripción de los cambios
03	<p>Sección 1.4 Se sustituye el Número de Permiso de funcionamiento: ARCSA-2021-2.1.1-0000026. Fecha de emisión: 20-04-2021; fecha de vigencia: 20-04-2022 por Número de Permiso de funcionamiento: ARCSA-2022-2.1.1-0000029. Fecha de emisión: 28-03-2022; fecha de vigencia: 28-03-2023</p> <p>Sección 2.1. Sistema de gestión de calidad de la empresa Se elimina "Guía ANVISA: Resolução-RDC nº301/2019. Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos" Se agrega "Guía ANVISA: Resolução-RDC nº658/2022. Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos" Se elimina la norma OHSAS (18001:2007) y se agrega la norma ISO 45001:2018</p> <p>Sección 3.1 Se actualiza la tabla de números de empleados de acuerdo al organigrama actual</p> <p>Sección 4.1 Se sustituye la frase "periférica-residencial" por "de mediano impacto" Se elimina el edificio de Grünenthal Ecuatoriana 973 m2 Se actualiza la información de la numeración de los edificios</p> <p>Sección 4.2 Se sustituye la superficie del almacén de 2450 a 5552</p> <p>Sección 4.2.1.1 Se actualiza la información del sistema de ventilación</p> <p>Sección 4.2.1.2 Se actualiza la información del sistema purificación de agua</p> <p>Sección 4.3.2 Mantenimiento preventivo Se actualiza la información incluyendo un resumen del proceso del mantenimiento preventivo de máquinas y equipos.</p> <p>Sección 4.3.6 Sistemas informáticos críticos Se registra una nota con respecto al software CHROMELEON y se corrige el nombre Se hace referencia a los sistemas PROVICON y APT-COM 4 Se corrigen error gramaticales y ortográficos</p>
04	<p>Las siguientes modificaciones fueron realizadas: Actualización del número de permiso de funcionamiento. Actualización del histórico de auditorías en los últimos 7 años y tabla de certificaciones. Actualización de la tabla del número del personal Se incluye el nombre del representante Técnico. Se corrigen los horarios de los turnos. En la descripción del sistema de Ventilación, se elimina el Párrafo "<i>Además, todos los días antes de que las operaciones de producción comiencen, el personal de ingeniería comprueba las condiciones del sistema de ventilación de manera visual y a lo largo de las operaciones el personal de producción monitorea y registro los datos de presión diferencial</i>" En el aire comprimido se incluye "oil free" y se retira "HEPA" Se aclara el párrafo del software TITAN.</p>

05	<p>Las siguientes modificaciones fueron realizadas de acuerdo a las acciones: AI-2024-0869</p> <p>Numeral 1.1 Inclusión del número DUNS 93-512-9544</p> <p>Numeral 1.4 Actualización de tabla con fecha de ultimas inspecciones de verificación GMP recibidas, incluyendo recertificación europea.</p> <p>Numeral 3.1 Actualización en la cantidad de empleados.</p> <p>Numeral 4.2.1.1 Sistema de ventilación: cambio de presiones en área de muestreo de min. 65 Pa a 62,5 Pa.</p> <p>Numeral 4.3.2. se actualiza el número de procedimiento de PROC-000033 a PROC-003375.</p> <p>Numeral 4.3.3 se actualiza la descripción de los SOP globales utilizados para la gestión de calificaciones:</p> <p>PROC-004031 “Premise, Utility and Equipment Qualification” , PROC-003609 “Requirements for the Premises, Production Environment and Equipment” y PROC-004099 “Validation Master Plan: Procedure for Analytical Instrument Qualification (AIQ)”. Se retira del listado de guías la sigla GMP, se incluye los nombres de las PIC/S referencias.</p> <p>4.3.6 Se incluye el sistema informático Transwin32.</p> <p>Mejora de redacción en todo el documento. Se cambia la ubicación de cada anexo de “disponible físicamente en Tecnandina” a “Ubicado en W:\AseguramientoCalidad.s1\SMF\SMF Vigente\Español\Anexos\Anexo X)” donde X es el número de cada anexo.</p>
06	<p>En el punto 1.4 Actividades Farmacéuticas Autorizadas en la planta, se corrigen las fechas de inspecciones</p> <p>En el punto 2.1 Sistemas de gestión de Calidad de la Empresa en la tabla de las certificaciones , se incluye las ultimas certificaciones recibidas.</p> <p>En el punto 3.1 organigrama, se actualiza el número de personas y áreas.</p> <p>En el punto 4.1 Instalaciones se actualiza el tamaño de área de manufactura y el edificio 205.</p> <p>Se actualiza el punto 4.2.1.1 Sistema de ventilación, donde se incluye la información acorde al edificio 205.</p> <p>En el punto 4.2.1.2 Sistema de Purificación de Agua, se incluye el nuevo sistema de distribución de agua purificada para el edificio 205.</p> <p>En el punto 4.3.6 Sistemas Informáticos Críticos, se incluye el Sistema BMS</p> <p>En el punto 9 Autoinspecciones, se incluye el PROC-004247 Global de Autoinspecciones.</p> <p>En el punto 11 se actualiza los Anexos.</p>
07	<p>En el punto 1.4 Actividades Farmacéuticas Autorizadas en la Planta, se modifica e incluye “Por otro lado, Tecnandina S.A. presta servicios de fabricación: Siegfried, Pfizer, Bayer, Hypera- Brainfarma y filiales de Grünenthal.</p> <p>Adicional, presta servicios de Marcaje, Almacenamiento, Distribución y/o Transporte según lo aprobado en la certificación BPADT-EF-2024 a las empresas Sanofi, Novartis, Sandoz y Grünenthal Ecuatoriana”</p> <p>Tabla de Certificación BPADT.</p>

08	<p>En el punto 1.4 Actividades Farmacéuticas Autorizadas en la Planta se actualiza lo siguiente:</p> <p>Actualización de permiso de funcionamiento 2025.</p> <p>Se incluye a Alemania como parte de los países a los que Tecnandina exporta.</p> <p>Se incluye a STADA como parte de los clientes de Tecnandina. Se elimina a Sandoz como parte de los clientes de Tecnandina en servicios de BPADT.</p> <p>Se actualiza las inspecciones de los últimos 5 años y se reemplazan las certificaciones de: Bezirksregierung Köln, Alemania 21 al 25 de octubre de 2019 y ANVISA/Brasil 25 de marzo de 2019.</p> <p>En el punto 2.1 Sistema de Gestión de Calidad de la Empresa, en la tabla de información de entidades ante las cuales Tecnandina se encuentra acreditada, se incluye ARCSA, Ecuador con Certificado de BPADT.</p> <p>El anexo 2 es actualizado conforme a las nuevas certificaciones obtenidas.</p> <p>El anexo 3 es actualizado con información del 2025.</p> <p>En el punto 3.1 Organigrama se actualiza el número de personal por área acorde con la nueva estructura según la versión vigente del organigrama general. Las áreas de IPC y Laboratorio químico/microbiológico se incluyen dentro del personal de Control de Calidad.</p> <p>El anexo 4 es actualizado conforme a la nueva restructuración de áreas, el principal cambio es la separación de la gerencia de QA y QC.</p> <p>En el punto 4.1 Instalaciones se incluye la planta exclusiva para la fabricación, envase y empaque a granel del producto VIMOVO.</p> <p>El anexo 5 es actualizado conforme a las modificaciones en el área de compresión 2 y esclusa de materiales del área de central de pesaje, plano LY0-003-018.</p> <p>El anexo 6 es actualizado conforme a las inclusiones de nuevos equipos.</p> <p>En el punto 4.3.5 Validación de limpieza se modifica lo siguiente:</p> <p>Se elimina: 'Máximo residuo aceptable (MAR) y Criterio de los 10 ppm' como parte de los criterios de evaluación de residuos de API.</p> <p>En el 'Método de Dosis Farmacológica' se reemplaza 'no mayor que 1/1000 de la dosis terapéutica normal que estará presente por dosis típica del siguiente producto que se ejecute en el equipo.' por 'acorde con determinación de MACO en función del PDE (Exposición diaria permitida) del API peor caso'.</p>
----	--

	<p>Se elimina: Control del nivel de producto que podría aparecer en los próximos productos: Límites de 10 ppm hasta 0,1% (basado en la guía de impurezas de la ICH que indica hasta un 0,1% de un desconocido individual).</p> <p>En la parte de 'Descontaminación microbiológica' se incluye: Para áreas (criterios aire) máximo 10UFC/m³.</p> <p>El anexo 7 es actualizado conforme a las inclusiones de nuevos procedimientos y actualizaciones.</p> <p>En el punto 6.1 Tipo de Productos se elimina:</p> <p>'Tecnandina realiza operaciones de empaque secundario de productos Beta-Lactámicos en un área separada y empaque secundario de ampollas estériles. El proceso se lleva a cabo en un área exclusiva y segregada.', dado que, Tecnandina desde 2025 dejó de realizar esta actividad.</p> <p>El anexo 8 es actualizado conforme a las inclusiones de exclusión de productos betalactámicos e inclusión de Vimovo.</p> <p>En el punto 9 Autoinspecciones se incluye que los reportes de auditoría interna son realizados mediante Master control.</p>
09	<p>En el punto 1.4 Actividades Farmacéuticas Autorizadas en la planta, se añade la inspección por parte de ANVISA.</p> <p>También se corrigió el número del certificado del prestador de servicios de Marcaje, Almacenamiento, Distribución y/o Transporte.</p> <p>En el punto 2.1 Sistema de Gestión de Calidad de la Empresa, se actualiza la fecha de acreditación de ANVISA Brasil en la tabla sobre la Información de entidades antes las cuales la empresa se halla acreditada y/o certificada.</p> <p>En el punto 3.1 Organigrama, se actualiza la Tabla del número de empleados que trabajan en Tecnandina.</p> <p>Se actualiza el Anexo 4. Organigrama de la empresa.</p> <p>En el punto 4.2.1.3 Sistemas Relevantes, en el literal del Nitrógeno, se aclara que el Edificio 205 ya no está en construcción y cuenta con lo descrito.</p> <p>Se actualiza el Anexo 6. Listado con los equipos más relevantes para producción y control de calidad.</p> <p>Se actualiza el Anexo 7. Listado de procedimientos de trabajo y específicos conforme a las inclusiones de nuevos procedimientos y actualizaciones.</p>

	En el punto 8.2 Quejas / Reclamos, Defectos y Retiro de Productos , se reemplaza “El Procedimiento Operativo Estándar (SOP)” por “El PROC-004270 Product Quality Complaints Management”.
--	---