 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-01 URV.GUI09
		AUTORIZACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 1 de 18

GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES



 GOBIERNO DE EL SALVADOR DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 2 de 18

TABLA DE CONTENIDO / INDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS	3
2.1 GENERAL	3
3. ALCANCE	3
4. REQUISITOS PREVIOS	3
5. DEFINICIONES	3
6. SIGLAS	4
7. BASE LEGAL	4
8. DESARROLLO (CONTENIDO DE LA GUÍA)	4
8.1 GENERALIDADES.	4
8.2. DE LOS REQUISITOS.	4
8.3. DOCUMENTACIÓN.	5
8.4. ACTIVIDADES DE PRE-LLENADO.	6
8.5. PERSONAL.	6
8.6. INSTALACIONES Y EQUIPOS.	7
8.7. PRODUCCIÓN.	9
8.8. DISTRIBUCIÓN.	12
8.9. CONTROL DE CALIDAD.	12
8.10. REQUISITOS PARA LA AUTORIZACIÓN DE IMPORTACIÓN DE GASES MEDICINALES	12
8.11. REQUISITOS PARA EL OTORGAMIENTO DEL REGISTRO SANITARIO DE ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA.	13
8.13 OCUMENTACIÓN A PRESENTAR EN SUB-EXPEDIENTE MÉDICO	14
8.13. DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR EN SUB-EXPEDIENTE DE LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD.	14
9. ANEXOS	17
10. CONTACTO	17

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	Versión No. 02
	AUTORIZACIONES	Página 3 de 18
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	

1. INTRODUCCIÓN

La presente documento es una herramienta técnico-administrativa que tiene por objeto facilitar al usuario los requisitos que se deben cumplir para los gases medicinales en los procesos de fabricación/importación, registro, control de calidad y comercialización por parte de la industria y de las instituciones prestadoras de servicios de salud, con el fin de proteger la vida y la salud humana.

2. OBJETIVOS

2.1 GENERAL

Facilitar al usuario una herramienta administrativa que establezca los conceptos y requisitos necesarios para la fabricación/importación, inscripción y control de calidad de gases medicinales.

3. ALCANCE


Es aplicable para los requerimientos de la fabricación/importación, registro y control de calidad de gases medicinales.

4. REQUISITOS PREVIOS

- Todos los productos, deben tener un registro autorizado y vigente para su comercialización.
- Deben ser renovados cada cinco años y cualquier modificación al registro original se considera un Tramite Post Registro.
- Cumplir con los requisitos establecidos en la presente guía.

5. DEFINICIONES

- **Acondicionamiento:** Es el conjunto de operaciones por las cuales se proporciona la protección, presentación e identificación conveniente para un producto hasta que se distribuye, utilice o se consuma totalmente.
 - **Cilindro:** Envase destinado a contener gases a baja o alta presión, comprimidos o licuados.
- Fabricación de Gases Medicinales: Es un proceso industrial especializado que requiere de un diseño, capacidad de producción, almacenamiento, distribución, mantenimiento y suministro especial,

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 4 de 18

haciéndose necesario definir las particularidades referentes a la fabricación y control de calidad de los mismos.

- **Gases Medicinales:** Gas o mezcla de gases destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano y que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, se presente dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico in vivo o para conservar y transportar órganos, tejidos y células destinados al trasplante, siempre que estén en contacto con ellos. Se entenderá por gases medicinales licuados, el oxígeno líquido, nitrógeno líquido y protóxido de nitrógeno líquido (óxido nitroso), así como cualquier otro que, con similares características y utilización, puedan fabricarse en el futuro.
- **Producto Farmacéutico o Medicamento:** Sustancia simple o compuesta; natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.

6. SIGLAS

- **DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos
- **RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano
- **DCI:** Denominación Común Internacional

7. BASE LEGAL

- Art. 29 de la Ley de Medicamentos todo medicamento que se comercialice en el país debe tener una autorización previa por la Dirección Nacional de Medicamentos.

8. DESARROLLO (CONTENIDO DE LA GUÍA)


REQUISITOS PARA LA FABRICACIÓN/ACONDICIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS GASES MEDICINALES

8.1 GENERALIDADES.

Los gases medicinales pueden ser obtenidos a través de fuentes naturales o procesos químicos, seguidos del proceso de purificación y envasado de éstos.

8.2. DE LOS REQUISITOS.

- 8.2.1. El Laboratorio fabricante de estos productos deben tener permiso o licencia sanitaria de funcionamiento correspondiente y cumplir con el Reglamento Técnico Centroamericano de

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
		REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
		AUTORIZACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 5 de 18

Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos de uso humano vigente, en lo que aplique, además de lo indicado en esta guía.

8.2.2. Del Director Técnico.

El laboratorio fabricante o acondicionador de gases medicinales debe tener una Dirección Técnica la cual estará a cargo de un profesional idóneo, conforme al (los) tipo(s) de procesos y productos ejecutados y elaborados en el laboratorio, durante el horario de su funcionamiento, cuyo puesto estará incluido dentro del organigrama general. Esta dirección es responsable de cuanto afecte la eficacia, seguridad y calidad de los gases medicinales que se, elaboren, acondicionen, manipulen, almacenen y distribuyan, así como el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento que regenta. Es solidario en esta responsabilidad, el representante legal de la empresa.

8.2.3. Los gases medicinales deben cumplir con lo establecido en los capítulos específicos de las farmacopeas oficiales vigentes establecidas y adoptadas por cada establecimiento.

8.3. DOCUMENTACIÓN.

8.3.1. Se debe asegurar la trazabilidad del llenado de los contenedores de gas medicinal por cada lote.

8.3.2. Debe existir un expediente de cada lote de gas producido destinado a surtir gases a granel, este expediente debe incluir al menos lo siguiente:

8.3.2.1. Nombre del producto.

8.3.2.2. Composición y pureza.

8.3.2.3. Número de lote.

8.3.2.4. Identificación de referencia para el tanque cisterna donde se transportó el gas.

8.3.2.5. Fecha y hora de la operación de llenado.


8.3.2.6. Identificación de la(s) persona(s) que llevan a cabo el llenado del tanque cisterna.

8.3.2.7. Trazabilidad a tanques cisterna utilizados.

8.3.2.8. Actividades de llenado.

8.3.2.9. Certificado de análisis de producto terminado que incluya las especificaciones establecidas en las farmacopeas adoptadas vigentes, resultados y referencias de los métodos de análisis utilizados.

8.3.2.10. Referencias de calibración de los instrumentos utilizados.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 6 de 18

8.3.2.11. Las desviaciones durante el proceso deben documentarse e investigarse antes de la liberación del lote.

8.3.3. Debe existir un expediente del llenado por cada lote de cilindros o termo y éste debe contener al menos lo siguiente:

8.3.3.1. Nombre del producto.

8.3.3.2. Composición y pureza.

8.3.3.3. Número de lote.

8.3.3.4. Fecha y hora del llenado.

8.3.3.5. Etapas críticas y parámetros de la operación de llenado, tales como: recepción de materia prima (o gas a acondicionar), preparación y limpieza del equipo y línea de llenado, llenado indicando equipo utilizado y quién realizó cada operación.

8.3.3.6. Identificación, capacidad nominal y número de serie de los cilindros o termo antes del llenado.

8.4. ACTIVIDADES DE PRE-LLENADO.

8.4.1. Se deben de especificar los controles de proceso para el llenado.

8.4.2. La etiqueta de identificación del lote contiene la descripción del producto, contenedor cierre, contenido, fecha de producción y fecha de caducidad.

8.4.3. Certificado de análisis de producto terminado que incluya las especificaciones establecidas en las farmacopeas adoptadas vigentes, resultados y referencias de los métodos de análisis utilizados.

8.4.4. Referencias de calibración de los instrumentos utilizados.

8.4.5. Número de cilindros o termo-rechazados y motivo del rechazo.


8.4.6. Se debe contar con un reporte de inspección de los cilindros o termo que indique que cumple con las especificaciones y requisitos establecidos en las farmacopeas adoptadas vigentes.

8.4.7. Conciliación de cilindros o termo llenos aprobados y rechazados.

8.4.8. Las desviaciones durante el proceso de llenado deben documentarse e investigarse antes de la liberación del lote.

8.5. PERSONAL.

8.5.1. Todo el personal relacionado con la fabricación de gases medicinales deberá recibir entrenamiento en normas de seguridad, manejo de cilindros sujetos a presión y específico a las propiedades de los gases y tipo de productos en los que interviene incluyendo aquel

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 7 de 18

personal que no participa directamente en la producción del gas medicinal como mantenimiento, mantenimiento a envases, control de calidad y los conductores de los camiones que transportan el gas.

8.5.2. Todo el personal subcontratado que interviene en actividades que puedan afectar la calidad del producto debe ser entrenado.

8.6. INSTALACIONES Y EQUIPOS.

8.6.1. La fabricación de gases medicinales se realiza en circuito cerrado, por lo que las instalaciones para su fabricación deberán estar diseñadas acorde a los requisitos del proceso, no se requiere calificación de áreas, sin embargo, deben de mantener condiciones adecuadas de orden y limpieza.

8.6.2. Las tuberías deberán ser de materiales aprobados y contar con identificación, color y dirección de flujo según códigos nacionales o internacionales reconocidos.

8.6.3. Las áreas donde se realice la revisión, preparación, llenado y almacenamiento de cilindros y termos deben ser independientes y específicas para la fabricación y/o acondicionamiento de gases medicinales. El uso compartido de instalaciones con la producción de mismos gases con otro grado es posible, siempre y cuando se sigan los mismos estándares de calidad y cumplimiento de BPM y previa valoración del riesgo. Durante el llenado no debe existir mezcla de diferentes grados de producto.


8.6.4. El uso de cilindros y termos deben ser dedicados a la fabricación y/o acondicionamiento de gases medicinales.

8.6.5. Las instalaciones deben ser diseñadas de tal manera que exista el suficiente espacio para llevar a cabo las operaciones de fabricación, análisis y almacenamiento que eviten posibles riesgos de contaminación cruzada.

8.6.6. Deben existir áreas delimitadas para los diferentes gases que se producen y almacenen.

8.6.7. Debe existir una clara identificación, segregación y sistema de control de contenedores de gases medicinales incluyendo tanques cisterna en las diferentes etapas del proceso como pueden ser: revisión, llenado, cuarentena, aprobado, rechazado.

8.6.8. Se debe establecer un sistema de control en los cilindros y termos para identificar las diferentes etapas del proceso.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
		REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	Versión No. 02
		AUTORIZACIONES	
		GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 8 de 18

8.6.9. Los cilindros y termos vacíos deben clasificarse, revisarse, darles mantenimiento en áreas techadas si requieren y mantenerse en un nivel de limpieza acorde al área donde se van a utilizar.

8.6.10. Los equipos deben ser diseñados de tal manera que eviten el riesgo de contaminación cruzada entre distintos gases, las tuberías utilizadas deben evitar conexiones entre distintos gases y contar con dispositivos anti-retorno de flujo de gas.

8.6.11. Las conexiones de los cabezales múltiples deben ser específicas para cada tipo de gas, acorde con lo establecido en las farmacopeas adoptadas vigentes.

8.6.12. Debe establecerse un sistema para el control y uso de adaptadores para sistemas baipás en las distintas etapas de producción de los gases medicinales.

8.6.13. Los tanques cisterna deben ser dedicados a un tipo de gas y podrá transportarse o almacenarse gas de otro grado, siempre y cuando cumpla como mínimo con la misma calidad del gas medicinal, las BPM y lo establecido en las farmacopeas adoptadas vigentes.

8.6.14. Los tanques cisterna deben contar con dispositivos para evitar el retorno de producto del tanque de almacenamiento del cliente.


8.6.15. Si el tanque cisterna de gases licuados, cuenta con un sistema de llenado de dos mangueras para equilibrar la presión entre el tanque del cliente y el tanque cisterna las primeras entregas deben ser para grado medicinal y las entregas posteriores para otras aplicaciones.

8.6.16. Se debe validar el uso de sistemas de suministro comunes de gas a través de cabezales múltiples para gases medicinales y gases no medicinales para prevenir contaminación cruzada por retroceso.

8.6.17. El uso de cabezales múltiples debe ser dedicado a un solo gas medicinal, o a mezclas de gases medicinales en diferentes concentraciones, el uso compartido con otros grados es posible siempre y cuando se sigan los mismos estándares de calidad y cumplimiento de BPM y previa valoración del riesgo.

8.6.18. Durante el mantenimiento, limpieza y purga de los equipos se deben tomar las medidas para no afectar la calidad de los gases, deben existir procedimientos para realizar estas actividades.

8.6.19. Cuando en una operación de mantenimiento de un equipo se rompa la integridad del sistema, esto se debe documentar y se deben tomar las medidas que aseguren que el equipo vuelve a operar en condiciones de sistema cerrado.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
		REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
		AUTORIZACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 9 de 18

8.6.20. Después del mantenimiento, limpieza y purga de un equipo se debe asegurar que éste quedó libre de cualquier contaminante que pueda afectar la calidad del producto final.

8.6.21. Se debe establecer un sistema que describa las acciones a tomar para el control de los tanques cisterna antes de cargarlos nuevamente para prevenir la contaminación cruzada, éstos deben incluir controles analíticos.

8.6.22. Los equipos utilizados en la fabricación y/o acondicionamiento de gases medicinales como compresores, filtros, intercambiadores de calor, separadores de humedad, tanques de almacenamiento, cabezales múltiples, válvulas, mangueras y conexiones cuando estén en contacto con el gas medicinal deben ser limpiados cuando se rompa la integridad del sistema, usando técnicas validadas.

8.6.23. Se deben instalar dispositivos de medición para determinar la presión del gas llenado en los cilindros.

8.6.24. Se deben instalar dispositivos de medición de vacío de manera que se puedan leer fácilmente, y deberán estar protegidos en contra de presurización excesiva, y deberán retornar a presión atmosférica para poder llevar a cabo una revisión a cero.

8.6.25. Se debe llevar a cabo la revisión a cero de los manómetros antes de cada uso y debe documentarse.

8.6.26. La medición de la temperatura del lote de producción durante el proceso debe ser realizada en la pared de un cilindro por un instrumento calibrado.

8.7. PRODUCCIÓN.


8.7.1. Control de insumos.

8.7.1.1. Cuando se utilicen gases a granel para la fabricación o llenado de gases medicinales o sus mezclas, éstos deben cumplir con las especificaciones establecidas en las farmacopeas adoptadas vigentes para la producción, así como aquéllos extraídos por fuentes naturales.

8.7.1.2. Cuando se utilice aire atmosférico como materia prima, éste se debe filtrar en el punto de entrada para restringir la admisión de partículas sólidas e impurezas a los gases.

8.7.1.3. La conservación de muestras de retención no aplica para insumos utilizados en la fabricación de gases medicinales.

8.7.1.4. Cuando se reciba un nuevo cargamento de gas y sea trasvasado a un tanque de almacenamiento que contenga el mismo tipo de insumo, la mezcla generada debe

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
		REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
		AUTORIZACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 10 de 18

ser analizada y cumplir con los requisitos establecidos en las farmacopeas adoptadas vigentes.

8.7.2. Control de la producción.

8.7.2.1. Se debe validar la transferencia de gas medicinal a granel de los tanques de almacenamiento primario para evitar la contaminación cruzada. Las líneas de transferencia deben estar equipadas con válvulas que eviten el retorno de los gases. Las conexiones flexibles, mangueras y conectores deben tratarse mediante purga o venteo y barrido.

8.7.2.2. Las mangueras y conexiones utilizadas para la transferencia de gases deben ser específicas por cada tipo de gas y deberán contar con tapa protectora mientras no estén en uso.

8.7.2.3. Cuando se utilicen adaptadores para la conexión de tanques cisterna, deberán ser dedicados para cada tipo de gas.

8.7.3. Llenado de contenedores de gases medicinales y etiquetado de cilindros y termos.


8.7.3.1. Se debe determinar el lote o lotes de gas antes del llenado y éste debe estar aprobado previo a su uso. El número de lote del gas se definirá por la operación de llenado.

8.7.3.2. Para el proceso de producción continuo se deben instalar controles en proceso que aseguren que el gas cumple las especificaciones durante todo el proceso de llenado.

8.7.3.3. Los contenedores de gases medicinales incluyendo tanques cisterna deben ser de materiales de características conforme a las condiciones del Registro Sanitario y éstos deben ser dedicados por tipo de gas o mezcla de gases.

8.7.3.4. Para el control de los cilindros y termos, se debe utilizar un código de colores en concordancia con lo establecido en las normativas internacionales vigentes.

8.7.3.5. Los cilindros, termos y válvulas deben ser revisados antes de utilizarlos en producción y previo al llenado para asegurar su correcto funcionamiento y que no cuenten con daños visibles o tengan contaminación de grasas o aceites, en caso de no cumplir con lo establecido, éstos deben ser identificados, separados y enviados a mantenimiento.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
		REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	Versión No. 02
		AUTORIZACIONES	
		GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 11 de 18

8.7.3.6. Las operaciones de control o de mantenimiento no deben afectar la producción de un gas medicinal o representar un riesgo para la calidad o seguridad de éste.

8.7.3.7. El agua utilizada para la prueba de presión hidrostática aplicada en cilindros debe ser por lo menos de calidad potable.

8.7.3.8. Las operaciones de control o mantenimiento de los cilindros deben incluir una inspección visual interna y un proceso de secado antes de colocar la válvula para prevenir la contaminación con agua u otros contaminantes.

8.7.3.9. Después de la instalación de cada válvula ésta debe mantenerse cerrada para evitar la contaminación del cilindro.

8.7.3.10. Debe establecerse un sistema que asegure la trazabilidad de los contenedores de gases medicinales incluyendo tanques cisterna.

8.7.3.11. Se deben establecer controles en los cilindros previos al llenado

8.7.3.12. La limpieza de los cilindros debe incluir métodos de vacío y purga validados.

8.7.3.13. Se debe asegurar que las etiquetas de lotes anteriores fueron retiradas.

8.7.3.14. Se debe verificar que la conexión de acoplamiento del cilindro o termo corresponde al tipo de gas a llenar conforme a las farmacopeas adoptadas vigentes.

8.7.3.15. Se debe verificar que las válvulas utilizadas sean inspeccionadas previo y durante el llenado y esta actividad debe registrarse.

8.7.3.16. Se debe verificar que los cilindros estén dentro del periodo de vigencia de su revisión periódica y que cumplen con lo establecido en las farmacopeas adoptadas vigentes.


8.7.3.17. Se debe verificar que el código de color del cilindro corresponde a la especificada para el gas a llenar.

8.7.3.18. Debe realizarse un barrido o purga de línea antes del proceso de llenado.

8.7.3.19. Se debe implementar un sistema para prevenir riesgos de contaminación cruzada en los cilindros vacíos para un nuevo llenado. Este sistema debe validarse.

8.7.3.20. Se deben establecer los controles en proceso para asegurar el correcto llenado de los cilindros o envases criogénicos.

8.7.3.21. Se debe realizar la prueba de fuga por un método validado a cada cilindro y termo lleno antes de colocar un sello de garantía.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 12 de 18

8.7.3.22. Se deben proteger las salidas de las válvulas de los cilindros y termos y deben estar provistos de un sello de garantía.

8.7.3.23. Cada cilindro y envase criogénico debe ser etiquetado. El número de lote y la fecha de caducidad pueden estar en una etiqueta por separado.

8.7.3.24. Debe validarse el proceso de mezclado de un gas medicinal producido por la composición de dos o más gases, ya sea en línea, antes del llenado o directamente dentro de los cilindros.

8.7.3.25. Cuando el llenado de mezclas sea de manera individual deberá analizarse cada cilindro.

8.7.3.26. Se deben tener especificaciones de diseño de las etiquetas de gases medicinales. Las etiquetas deben ser expedidas por personal autorizado.

8.7.3.27. El fabricante/envasador de gases medicinales, debe garantizar el contenido de los cilindros, cuando estos últimos son propiedad del cliente.

8.8. DISTRIBUCIÓN.

8.8.1. Está permitido transportar gases medicinales en las mismas unidades de reparto en donde se encuentren cilindros o termos gases industriales, siempre y cuando éstos se encuentren correctamente identificados.

8.8.2. Los cilindros o termos de gas deberán estar protegidos durante el transporte, de modo que sean entregados a los clientes en un estado limpio compatible con el ambiente en el cual serán usados.

8.8.3. Se debe contar con un sistema para el manejo de devoluciones que establezca la recepción, inspección, análisis si aplica, y dictamen para disposición final.


8.9. CONTROL DE CALIDAD.

8.9.1. Cada lote de gas medicinal debe ser analizado de acuerdo a las farmacopeas adoptadas vigentes o a métodos validados del fabricante.

8.9.2. Cada lote de cilindros de gas medicinal debe ser muestreado y analizado bajo los siguientes criterios:

8.9.2.1. Al inicio del lote de producción, posterior a un mantenimiento y al arribo de lotes diferentes de materia prima.

8.9.2.2. Por cada sistema de bombeo, gasificación y compresión.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 13 de 18

8.9.3. Cuando una mezcla de gases es llenada de manera individual, se debe analizar identidad y ensayo de cada gas en cada cilindro, si la mezcla contiene excipientes se deberá analizar la identidad de al menos un cilindro por ciclo de llenado.

8.9.4. Se deben realizar las pruebas de identidad y ensayo de cada tanque cisterna para gases a granel.

8.9.5. No es necesario conservar muestras de retención de cada lote de gas medicinal.

8.10. REQUISITOS PARA LA AUTORIZACIÓN DE IMPORTACIÓN DE GASES MEDICINALES

Para la importación de gases medicinales estos deben de contar con registro sanitario vigente como especialidad farmacéutica y el establecimiento que lo importe debe estar autorizado por esta Dirección y con anualidad vigente.

8.11. REQUISITOS PARA EL OTORGAMIENTO DEL REGISTRO SANITARIO DE ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA.

GASES MEDICINALES:

Nota: deberá presentarse una carpeta principal con los sub-expedientes específicos para cada área: química (folder amarillo), médica (folder verde), laboratorio de control de calidad (folder amarillo). Toda la documentación presentada en el expediente debe presentarse con número de folio en la esquina inferior derecha de la página.


Documentación a presentar en sub-expediente químico:

8.11.1. Formulario de inscripción de especialidades farmacéuticas completo firmado y sellado por el profesional responsable y apoderado/representante legal del producto. El cual se puede descargar en la página web: www.medicamentos.gob.sv siguiendo la ruta Inicio > Servicios > Descargables > Unidad de Registro - Productos Farmacéuticos > Descargas > Unidad de Registro > Productos Farmacéuticos

8.11.2. Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS. En caso que no se disponga de este certificado se debe presentar:

a. Certificado de Libre Venta

b. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada uno de los establecimientos que intervienen en la fabricación y acondicionamiento del producto, para la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la Autoridad Regulatoria del país o países donde se lleva a cabo el proceso de fabricación. En el caso de fabricantes nacionales, se evaluará conforme a los registros de la Dirección.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
		REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	Versión No. 02
		AUTORIZACIONES	
		GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 14 de 18

8.11.3. Contrato de fabricación por terceros (cuando aplique)

8.11.4. Formula cuali-cuantitativa completa (que incluya porcentaje de pureza, descripción de todos los componentes que contiene el gas medicinal) firmada en original por el titular o fabricante.

8.11.5. Especificaciones técnicas conforme a lo establecido en farmacopea adoptada vigente del producto terminado que contenga como mínimo: nombre comercial del producto, nombre del gas medicinal, pureza, impurezas, propiedades físicas y químicas del gas, material del cilindro.

8.11.6. Estudio que demuestre que el sistema contenedor-cierre que contienen gases medicinales son compatibles con el gas medicinal en condiciones aceleradas en al menos 3 lotes.

8.11.7. Etiquetas de empaque primario y secundario en original o sus proyectos que contengan como mínimo: Denominación o nombre genérico del gas, número de lote, fecha de llenado y fecha de vencimiento, contenido (en volumen o masa), composición del producto, condiciones de almacenamiento, precauciones de suministro y transporte, advertencias de seguridad, número de registro sanitario, nombre y país del fabricante y del establecimiento responsable de la fabricación, simbología según normas nacionales e internacionales.


8.11.8. Información técnico-científica adicional que complemente la información del expediente y facilite la revisión.

8.11.9. Número de mandamiento de pago de inscripción de registro.

8.12 DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR EN SUB-EXPEDIENTE MÉDICO:

8.12.1. Monografía del producto que contenga como mínimo: nombre comercial, denominación común del gas y porcentaje de pureza, indicaciones (usos), contraindicaciones, precauciones y advertencias, interacciones, efectos adversos, información toxicológica, fecha de revisión de la monografía, referencias bibliográficas completas.

8.12.2. Etiquetas de empaque primario y secundario en original o sus proyectos que contengan como mínimo: Denominación o nombre genérico del gas, número de lote, modalidad de venta, fecha de llenado y fecha de vencimiento, contenido (en volumen o masa), composición del producto, condiciones de almacenamiento, precauciones de suministro/uso y transporte, advertencias de seguridad, número de registro sanitario, nombre y país del fabricante y del establecimiento responsable de la fabricación, simbología según normas nacionales e internacionales.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 15 de 18

8.13. DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR EN SUB-EXPEDIENTE DE LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD:

8.13.1 Sección 1: fórmula cuali-cuantitativa

Copia de fórmula cuali-cuantitativa completa que incluya concentración (expresada en tanto por ciento por volumen) descripción de todos los componentes (excipientes) que contiene el gas medicinal, estos deben ser declarados con su Denominación Común Internacional (DCI) o en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, o suplemento de referencia; firmada en original por el titular o fabricante. Las sustancias que se declaran como excipientes no deben tener actividad farmacológica debiéndose señalar la función de cada uno de ellos que cumple en la formulación.

Clasificación Farmacológica

Forma de presentación

8.13.2 Sección 2:

El documento debe de contener toda la información química del gas, en la cual se encuentre la descripción, conservación, medidas de seguridad (precauciones generales, almacenamiento, manipulación y utilización).

8.13.3 Sección 3: Método de análisis


Descripción de todas las determinaciones o pruebas a realizar y método de análisis validado a detalle en el cual se especifiquen todas las condiciones para su evaluación (preparación de muestras, estándar, reactivos u otro requerido por el método).

- Cuando los métodos son farmacopeicos deberá indicarse la farmacopea en que figuran, métodos no farmacopeicos deberá acompañarse de la validación correspondiente.

8.13.4 Sección 4:

Especificaciones de pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad: producto terminado, material de acondicionamiento y almacenamiento (cilindros, envase y contenedores). Que contenga como mínimo:

- Nombre del gas medicinal
- Especificaciones de pruebas físicas y químicas del gas medicinal y otras adicionales que sean necesarias.
- Especificaciones de las conexiones de salida de las válvulas de cilindros, envase y contenedores (cuando aplique)
- Especificaciones de Sello de seguridad

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 16 de 18

- Temperaturas de almacenamiento
- Tipo de material de acondicionamiento
- Sistema de numeración de lotes.
- Especificaciones de prueba con las cuales se verifica la ausencia de contaminantes.
- Grado de impureza
- Si es mezcla de gases las especificaciones individuales de cada uno de ellos.

** Muestras para análisis quedara sujeta a consideración de la DNM, cuando aplique.*

PASO N° 1: PRESENTACIÓN DEL EXPEDIENTE Y COMPROBANTE DE PAGO

El usuario presentará el expediente con la documentación solicitada y el comprobante de pago cancelado con los aranceles según el Decreto Legislativo No. 417, el cual debe haber sido generado por el portal de pagos electrónicos.

Se hará una revisión preliminar en la ventanilla de recepción, mediante una lista de chequeo, para asegurar que el expediente esté completo y sus documentos correctamente ordenados y foliados.

No se recibirán expedientes, ni documentos vencidos. Al ser recibido el expediente, se entregará al usuario su comprobante, junto con el recibo de pago del usuario.

Es muy importante proveer en su solicitud, una dirección de correo electrónico que sea efectiva como medio ágil de comunicación entre el usuario y la DNM.

PASO N° 2: REVISIÓN TÉCNICA POR ANALISTAS


Con la recepción de los documentos en orden, y la asignación del número de solicitud, inicia el proceso de la revisión técnica.

El trámite dentro de la institución durará 16 semanas hábiles en promedio, si no se encuentra objeciones al expediente presentado, caso contrario, el proceso se puede retrasar proporcional al tiempo que el usuario tarde en subsanar las observaciones.

La revisión técnica puede resultar en las siguientes posibilidades:

- a) FAVORABLE:** con lo que se envía a sesión de Junta de Delegados para autorización de registro.
- b) OBSERVADO:** Los expedientes que se encuentren con deficiencias en su documentación o se les indique hacer correcciones en su contenido, serán notificados por correo electrónico para que pasen por la resolución a ventanilla de atención al usuario.

El profesional responsable deberá responder las observaciones en un plazo no mayor a un año calendario, de lo contrario el trámite será considerado abandonado y archivado.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01 URV.GUI09
	REGISTRO SANITARIO Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN, REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE GASES MEDICINALES	Página 17 de 18

La unidad de registro dará respuesta a la subsanación de las prevenciones, en un plazo no mayor a un mes a partir de la fecha de recepción de la correspondencia.

c). DESFAVORABLE: Cuando no se cumplan los requisitos señalados en la presente guía, lo cual se notificará en ventanilla y el interesado podrá solicitar la devolución de la documentación presentada para registro.

PASO N° 3: EMISIÓN DE LICENCIA

Una vez el expediente esté favorable y aprobado por la Junta de Delegados el registro del producto se procederá a la elaboración de la Licencia de conformidad al Art. 21 el Reglamento General de la Ley de Medicamentos y el usuario para retirar dicha licencia deberá cancelar los derechos correspondientes conforme el Decreto Legislativo No.417 que se pueden consultar en la página web de la DNM.

9. ANEXOS

INFORMACION SUPLEMENTARIA

- **Centros de Distribución de Gases Medicinales:** Los establecimientos que se dediquen a la comercialización, distribución y almacenamiento de gases medicinales deben de estar previamente autorizados por esta Dirección, los cuales se someterán a inspecciones periódicas y deberán de cumplir de acuerdo a lo establecido en la guía de verificación de buenas prácticas de almacenamiento vigentes (disponible en el sitio web de la DNM).
- **Hospitales y Centros de Salud:** Los hospitales y centros de salud que dentro sus instalaciones y atención de sus pacientes hagan uso de gases medicinales se someterán a inspecciones periódicas por esta Dirección y deberán de cumplir según lo establecido en la guía verificación para la evaluación dispositivos médicos y gases medicinales (disponible en el sitio web de la DNM).

10. CONTACTO

Correo electrónico: notificaciones.registro@medicamentos.gob.sv

