



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Estudios de Postgrado
Maestría en Gestión Industrial

**DISEÑO DE UNA PLANTA INDUSTRIAL DE BIOPLAGUICIDAS DE USO AGRÍCOLA PARA
LA PROTECCION DE LOS CULTIVOS**

Lcda. Stephanie Roxana Pacheco Estrada
Asesorado por el MSc Martín Néstor Fernando Gil Carrera

Guatemala, marzo de 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**DISEÑO DE UNA PLANTA INDUSTRIAL DE BIOPLAGUICIDAS DE USO AGRÍCOLA PARA
LA PROTECCION DE LOS CULTIVOS**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

LCDA. STEPHANIE ROXANA PACHECO ESTRADA
ASESORADO POR EL MSC. LIC. MARTÍN NÉSTOR FERNANDO GIL
CARRERA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

MAESTRA EN ARTES EN GESTIÓN INDUSTRIAL

GUATEMALA, MARZO DE 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
VOCAL I	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Kevin Vladimir Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN DE DEFENSA

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
DIRECTOR	Mtro. Ing. Edgar Darío Álvarez Cotí
EXAMINADORA	Dra. Aura Marina Rodríguez Pérez
EXAMINADOR	Mtro. Ing. Carlos Humberto Aroche Sandoval
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

DISEÑO DE UNA PLANTA INDUSTRIAL DE BIOPLAGUICIDAS DE USO AGRÍCOLA PARA LA PROTECCION DE LOS CULTIVOS

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Estudios de Postgrado, con fecha 4 de julio 2019.

Lcda. Stephanie Roxana Pacheco Estrada

Decanato
Facultad de Ingeniería
24189101- 24189102
secretariadecanato@ingenieria.usac.edu.gt

LNG.DECANATO.OI.126.2022

La Decana de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Estudios de Posgrado, al Trabajo de Graduación titulado: **DISEÑO DE UNA PLANTA INDUSTRIAL DE BIOPLAGUICIDAS DE USO AGRÍCOLA PARA LA PROTECCION DE LOS CULTIVOS**, presentado por: **Stephanie Roxana Pacheco Estrada**, que pertenece al programa de Maestría en artes en Gestión industrial después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:


Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
Decana



Guatemala, marzo de 2022

AACE/gaoc



Guatemala, febrero de 2022

LNG.EEP.OI.126.2022

En mi calidad de Director de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del asesor, verificar la aprobación del Coordinador de Maestría y la aprobación del Área de Lingüística al trabajo de graduación titulado:

“DISEÑO DE UNA PLANTA INDUSTRIAL DE BIOPLAGUICIDAS DE USO AGRÍCOLA PARA LA PROTECCION DE LOS CULTIVOS”

presentado por **Stephanie Roxana Pacheco Estrada** correspondiente al programa de **Maestría en artes en Gestión industrial** ; apruebo y autorizo el mismo.

Atentamente,

“Id y Enseñad a Todos”

Mtro. Ing. Edgar Darío Álvarez Cotí
Director

Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería



Ref. Gestión Industrial Plan Diario
Guatemala, 30 de octubre de 2020

Director
Mtro. Edgar Darío Álvarez Cotí
Director
Escuela de Estudios de Postgrado
Presente.

Estimado Mtro. Álvarez:

Por este medio informo a usted, que he revisado y aprobado el trabajo de graduación titulado: **“DISEÑO DE UNA PLANTA INDUSTRIAL DE BIOPLAGUICIDAS DE USO AGRÍCOLA PARA LA PROTECCION DE LOS CULTIVOS”**, de la estudiante Stephanie Roxana Pacheco Estrada del Programa de Maestría en Gestión Industrial identificado con número de carne 200922574.

Agradeciendo su atención y deseándole éxitos en sus actividades profesionales me suscribo.

Atentamente,

“Id y Enseñad a Todos”



M. A. Ing. Mec. Ind.
Hugo Humberto
Rivera Pérez
2020-10-30
23:58-06:00



Mtro. Hugo Humberto Rivera Pérez
Coordinador Gestión Industrial
Plan Diario
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería

Guatemala, 20 de febrero 2020

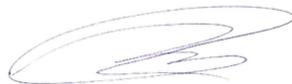
Maestro
Edgar Darío Álvarez Cotí
Director
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería
Presente

Estimado Señor Director:

De manera atenta hago constar que he revisado el **Artículo** del estudiante. **Stephanie Roxana Pacheco Estrada** de la Maestría en Artes en **Gestión industrial**, titulado "**DISEÑO DE UNA PLANTA INDUSTRIAL DE BIOPLACUICIDAS DE USO AGRÍCOLA PARA LA PROTECCIÓN DE LOS CULTIVOS**".

Con base en la evaluación realizada hago constar lo originalidad, calidad, coherencia, por lo cual el trabajo evaluado cuenta con mi aprobación

Atentamente.



Asesor
Maestro en Ciencias Martín Néstor Fernando Gil Carrera
Escuela de Microbiología
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

AGRADECIMIENTOS A:

**Universidad de San
Carlos de Guatemala**

Gracias por la educación brindada desde de licenciatura hasta la maestría, en especial a las Facultades de Ingeniería y la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Doctora

Aura Marina Rodríguez por su valiosa orientación en el desarrollo de este trabajo.

Máster en Ciencias

Martín Gil por su valioso apoyo para la elaboración de este trabajo.

Licenciada

María del Carmen Bran por todas sus enseñanzas y conocimientos compartidos.

Licenciada

Rosemary Jo por su asesoría en este trabajo.

Licenciado

Roberto Cáceres por su disposición en ayudarme.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	V
GLOSARIO.....	IX
RESUMEN.....	XIII
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y FORMULACIÓN DE PREGUNTAS ORIENTADORAS.....	XV
OBJETIVOS	XIX
RESUMEN DEL MARCO METODOLÓGICO	XXI
INTRODUCCIÓN.....	XXVII
1. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1. Requisitos para ubicación de la planta.....	2
1.2. Requisitos para la construcción e instalación.....	2
1.3. Requisitos para la emisión de la licencia sanitaria	4
1.4. Requisitos para la operación	5
1.4.1. Normativas adaptables según las características del producto	5
1.4.2. Infraestructura.....	7
1.4.3. Equipos de proceso	9
1.4.4. Materiales y materia prima	11
1.4.4.1. Agua	12
1.4.5. Producción y controles en el proceso.....	12
1.4.6. Calidad de aire para las áreas de producción	13
1.4.6.1. Carga microbiológica del ambiente	14
1.4.7. Sistemas de desinfección y esterilización	15
1.4.7.1. Esterilización.....	15

1.4.8.	Controles de calidad de producto	15
1.4.8.1.	Materias primas	16
1.4.8.2.	Método convencional de recuento aérobico en placa	16
1.4.8.3.	Mantenimiento de la cepa.....	17
1.5.	Generalidades de los bioplaguicidas, definición y tipos según su función.....	18
1.5.1.	Sistemas de producción de microorganismos.....	20
1.5.2.	Fortalezas oportunidades, debilidades y amenazas de los bioplaguicidas	21
1.6.	Situación comercial de los plaguicidas químicos y bioplaguicidas	23
1.6.1.	Crecimiento y demanda comercial de los bioplaguicidas.....	26
1.7.	Normativas orgánicas y de registro	28
1.7.1.	Normativas para certificación orgánica	29
1.7.2.	Registro agrícola	30
2.	DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN	35
2.1.	Para alcanzar el objetivo uno, diagnóstico de la situación en que se encuentra en Guatemala la comercialización de bioplaguicidas se presentan los siguientes resultados	35
2.2.	Para alcanzar el objetivo dos, determinación de los elementos críticos sanitarios y operativos, se presentan los siguientes resultados.....	36
2.3.	Estudio de campo	37
2.4.	Para alcanzar el objetivo tres, factibilidad técnica y económica de la planta, se presentan los siguientes resultados	38

3.	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	39
3.1.	Diagnóstico de la situación en que se encuentra en Guatemala la comercialización de bioplaguicidas	39
3.2.	Determinación de los elementos críticos sanitarios y operativos para la planta industrial de bioplaguicidas	41
3.3.	Resultados de la factibilidad técnica y económica de la planta de formulación de bioplaguicidas	49
3.4.	Diseño de la planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola.....	53
4.	PROPUESTA DE SOLUCIÓN.....	57
4.1.	Propuesta de diseño de la planta.....	57
4.1.1.	Áreas de trabajo.....	57
4.1.1.1.	Área de producción y llenado	58
4.1.1.2.	Área de siembra.....	61
4.1.1.3.	Pasillo A.....	62
4.1.1.4.	Área de preparación e investigación	63
4.1.1.5.	Pasillo B.....	64
4.1.1.6.	Área de autoclave y lavado	65
4.1.1.7.	Áreas grado C.....	66
4.1.1.8.	Flujos de materiales y personas	66
4.1.2.	Sistema de aire	68
4.1.3.	Sistema de agua	70
4.1.4.	Instalaciones.....	72
4.1.4.1.	Vestidores	73
4.1.4.2.	Esclusas.....	73
5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	75
5.1.	Análisis interno	75

5.2. Análisis externo.....	77
CONCLUSIONES	79
RECOMENDACIONES	81
REFERENCIAS.....	83
APÉNDICE.....	91

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Composición del mercado global de los bioplaguicidas basado en el tipo de microorganismo	27
2.	Distribución de la superficie certificada orgánica global en millones de hectáreas en el 2016	29
3.	Diagrama de flujo para la producción del bioplaguicida.	44
4.	Curva normal de concentración de producto (UFC/mL).....	47
5.	Gráfico de control de concentración de producto (UFC/mL)	48
6.	Gráfico de probabilidad de concentración de producto (UFC/mL)	49
7.	Biorreactor industrial para la producción de bioplaguicidas	59
8.	Modelado del diseño propuesto área de siembra	61
9.	Modelado del diseño propuesto pasillo A	62
10.	Modelado del diseño propuesto área de preparación	63
11.	Modelado del diseño propuesto área de investigación	64
12.	Modelado del diseño propuesto pasillo B	65
13.	Diseño de la planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola para la protección de los cultivos.....	67
14.	Diseño de sistemas de aire de la planta industrial de bioplaguicidas....	69
15.	Modelado de instalación propuesto	72

TABLAS

I.	Fórmulas para muestra aleatoria poblacional	XXV
----	---	-----

II.	Clasificación de salas o áreas para la planta de producción de Bioplaguicidas microbiológicos	10
III.	Clasificación según el nivel máximo de concentración de tamaño de partículas permitidas en las salas	13
IV.	Límites permitidos para calidad microbiológica de aire*	14
V.	Principales ingredientes activos de insecticidas y fungicidas importados entre 2005 a 2013 en Guatemala según clase de toxicidad OMS	25
VI.	Etapas y estudios para el registro de bioplaguicidas.....	30
VII.	Importación de Bioplaguicidas del género <i>Bacillus</i> spp de enero a octubre 2018.....	40
VIII.	Cantidades y suma de valor CIF (Q) por tipo de formulación de Bioplaguicidas del género <i>Bacillus</i> spp de enero a octubre 2018	41
IX.	Análisis de variables de capacidad de proceso.....	46
X.	Estimación de inversión	50
XI.	Estimación económica del proyecto.....	51
XII.	Flujo de caja proyectado a tres años	52
XIII.	Cálculo de la rentabilidad del proyectado a tres años	53
XIV.	Áreas de trabajo necesarias para el proceso de fabricación de bioplaguicidas.....	58

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
HP	Caballo de fuerza
\$	Dólar estadounidense
kg	Kilogramo
kW	Kilovatio
l	Litro
mg	Miligramo
ml	Mililitro
Q	Quetzal guatemalteco

GLOSARIO

Agencia de Protección Ambiental	Es la encargada de asuntos de protección ambiental, conocida como EPA (por sus siglas en inglés).
Área limpia	Área que cuenta con un control definido del medio ambiente respecto a la contaminación con partículas, microorganismos, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.
Buenas prácticas de manufactura	Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.
Calidad	Propiedades inherentes a un objeto que le confieren capacidad para satisfacer necesidades implícitas o explícitas.
Eficacia del producto	Grado del efecto deseado que tiene un plaguicida microbiológico en el control de la plaga objetivo.
Farmacopea de Estados Unidos	En inglés United States Pharmacopeia (USP), establece por escrito normas de referencia para los

medicamentos, los ingredientes alimentarios, suplementos dietéticos y sus ingredientes. Estas normas son utilizadas por los organismos reguladores y fabricantes para ayudarles a garantizar que estos productos son de la identidad adecuada, así como la fuerza, calidad, pureza y consistencia.

Ingrediente activo La parte biológicamente activa del plaguicida presente en una formulación. Es decir, la sustancia que da el efecto deseado.

Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación de Guatemala. (MAGA) Es la entidad encargada de atender los asuntos concernientes al régimen jurídico que rige la producción agrícola, pecuario e hidrobiológica, así actividades de sanidad agropecuaria y de mejora al desarrollo productivo nacional.

Nombre comercial Nombre del plaguicida asignado por el fabricante para ponerlo a la venta.

Organización Mundial de la Salud (OMS) Autoridad directiva y coordinadora de la acción sanitaria en el sistema de las Naciones Unidas.

Plaga Aquellas especies implicadas en la transferencia de enfermedades infecciosas para el hombre y en el daño o deterioro del hábitat y del bienestar urbano, cuando su existencia es continua en el

tiempo y está por encima de los niveles considerados de normalidad.

Plaguicida

Sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales.

Plaguicida biológico

Organismos naturales o genéticamente modificados para desarrollar una acción específica contra la especie que se desea combatir.

Proceso

Conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados.

**Relación beneficio
costo (R C/B)**

Es una herramienta financiera adimensional que compara el costo de un proyecto contra el beneficio que esta entrega, lo cual permite evaluar de forma efectiva la toma de decisiones.

Requisitos

Necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria.

**Reglamento Técnico
Centroamericano
(RTCA)**

Tiene como fin implementar prácticas de higiene y de operación durante la industrialización de los

productos, y así garantizar calidad a los consumidores nacionales e internacionales.

Superintendencia de Bancos de Guatemala (SIB)

Es el órgano que ejerce la vigilancia e inspección de bancos, instituciones de crédito, empresas financieras, entidades afianzadoras, de seguros y otras que la ley disponga.

Tasa interna de retorno (TIR)

Es la tasa de interés o rentabilidad que ofrece una inversión.

Unidad formadora de colonia (UFC)

Es una unidad de medida que se emplea para la cuantificación de microorganismos, para contabilizar el número de bacterias o células viables en una muestra líquida o sólida.

Valor actual neto (VAN)

Es un indicador financiero que sirve para determinar la viabilidad de un proyecto.

sp

Especie o especie de.

spp

La sigla es el plural de sp y significa especies de.

RESUMEN

Se abordó el problema que en el país no existen guías o reglamentos base, para la gestión de trámites de licencia de funcionamiento, con los requisitos necesarios para el cumplimiento y la calidad de bioplaguicidas agrícolas.

Con el objetivo de darle solución se realizó el diseño de una planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola para la protección de los cultivos en Guatemala.

Con esquema de solución de cuatro fases: revisión documental, diagnóstico de la situación del mercado de bioplaguicidas, determinación de los elementos críticos y establecimiento de la factibilidad técnica y económica como proyecto.

Entre Los resultados alcanzados, se diagnosticó que se encuentra en Guatemala se tiene un ingreso al país equivalente 53,031 L, correspondiente a *Bacillus* spp en formulación líquida.

Un costo promedio de producto terminado de 10.42 Q/L. Se obtuvo un valor actual neto (VAN) de Q. 3,704,630.27, la tasa interna de retorno (TIR) de 144 % y una relación beneficio costo de 3.07.

Se realizó el diseño en un área total de 179.51 metros cuadrados, en un plano utilizando AutoCAD, definiendo 9 áreas de trabajo, flujos de ingreso, entradas y salidas materia prima y personal, grados de aire A, B y C.

A todas las empresas que desee implementar una planta similar de bioplaguicidas, se recomienda seguir la guía de buenas prácticas de manufactura

farmacéutica RTCA 11.03.42:07, aplicando los criterios y adecuando a los que se necesiten para garantizar el proceso y la eficacia del producto. Y realizar la validación de los procesos y sistemas, una vez implementados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y FORMULACIÓN DE PREGUNTAS ORIENTADORAS

- Problema

En Guatemala no existen guías ni reglamentos base, para la gestión de trámites de licencia de funcionamiento que a la vez proponga los criterios operacionales necesarios para el cumplimiento de la calidad de bioplaguicidas de uso agrícola para la protección de los cultivos.

- Descripción del problema

En varios países de América el uso de bioplaguicidas de uso agrícola para el control de plagas, ha demostrado un crecimiento constante por el mercado de producción orgánica y los programas biocontrol. La necesidad de disminuir el consumo de plaguicidas químicos sintéticos por varias razones incrementa la demanda de estos productos a nivel de la región.

Para responder a las necesidades del mercado, se debe implementar un proceso de producción industrial con altos rendimientos y producto terminado de calidad.

Para que un bioplaguicida pueda estar disponible en el mercado, se necesita contar con una serie de permisos de las autoridades en el país, donde participan los Ministerio de Salud y Ministerio de Agricultura principalmente, a manera de validar la eficacia y nivel de confianza del proceso y del producto para cumplir con el registro sanitario y agrícola respectivamente.

En tema de registro agrícola, Centroamérica cuenta con el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.61.11, el cual unifica los requisitos para el registro de plaguicidas microbiológicos de uso agrícola, aplica a bioplaguicidas que sean reproducidos, formulados, envasados y comercializados en toda la región.

En el país la disponibilidad de información para optar al registro sanitario es baja, respecto a los requisitos técnicos sanitarios y operativos, para un diseño de proceso de una planta de formulación de bioplaguicidas destinados al uso agrícola.

La información necesaria para el desarrollo y cumplimiento sanitario de una planta está disponible en normas internacionales, reglamentos técnicos y farmacopeas extranjeras, sin embargo, se debe de hacer la labor de investigación de las características, condiciones de trabajo, especificaciones, límites máximos permitidos, que apliquen para obtener los resultados deseados de calidad de un bioplaguicida.

Al realizarse la investigación se espera demostrar a través de la propuesta de diseño de proceso, que es factible técnica y económicamente implementar una planta industrial de producción de bioplaguicidas de uso agrícola, que, de acuerdo a los requisitos y lineamientos propuestos, brinde calidad a los productos en todas las etapas de su fabricación y producción. Contribuir a que los productos biológicos sean impulsados en el país y se tenga lineamientos considerados apropiados durante el desarrollo, diseño y verificación de plantas de producción con procedimientos que aseguren la calidad de los productos.

De no realizarse la investigación, se continuaría sin una propuesta de diseño de proceso, que integre los requisitos técnicos operativos y legales para

realizar el registro sanitario de bioplaguicidas de uso agrícola, ya que no se encontrarían disponible información sobre este tema en el país.

- Pregunta central
 - ¿Qué factores son necesarios para el diseño de una planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola para la protección de los cultivos en Guatemala?

- Preguntas auxiliares de investigación
 - ¿Cuál es la situación en que se encuentra en el mercado guatemalteco la industria de bioplaguicidas?

 - ¿Cuáles son los elementos críticos sanitarios y operativos que se deben tomar en cuenta para la realización de un diseño de una planta industrial de bioplaguicidas?

 - ¿Qué beneficios tiene una planta industrial factible técnica y económicamente en la formulación de bioplaguicidas?

- Delimitación del problema

En el presente trabajo de investigación se realizará una propuesta de diseño de proceso de una planta de producción industrial de bacterias aeróbicas benéficas del género *Bacillus spp* en formulación líquida para su uso en la protección de cultivos agrícola. No se realizará la validación de los productos en campo. El período de ejecución de la investigación será desde octubre 2018 a noviembre 2019.

OBJETIVOS

General

Diseñar una planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola para la protección de los cultivos en Guatemala.

Específicos

1. Diagnosticar la situación en que se encuentra en el mercado guatemalteco la industria de bioplaguicidas
2. Determinar los elementos críticos sanitarios y operativos que se deben tomar en cuenta para la realización de un diseño de planta industrial de bioplaguicidas.
3. Establecer los beneficios factibles técnica y económicamente de una planta de formulación de bioplaguicidas.

RESUMEN DEL MARCO METODOLÓGICO

- Se realizó la metodología de la investigación que consistió en definir el enfoque, diseño, tipo de estudio, alcances, variables e indicadores, fases y resultados obtenidos.
- El enfoque para esta investigación fue mixto, cuantitativo porque se consideró la medición de variables para el control de proceso y sus desviaciones. Cualitativo porque utilizó la revisión documental para establecer la situación mercado para los bioplaguicidas y su marco teórico relacionado. Finalmente, exploratorio dado a que se buscó indagar en el diseño de proceso de una planta de producción de bioplaguicidas.
- Para lograr los objetivos planteados, se utilizó un diseño no experimental, la investigación se realizó en varias fases en las cuales se obtuvieron los datos como requisitos, se recolectó la información necesaria para el funcionamiento del proceso, con esta información recolectada se realizaron los flujos de trabajo, flujos de materias primas, con soporte de las normativas y reglamentos aplicables. Se determinaron las capacidades de producción, porcentaje de eficacia, tiempos estimados de producción, costos totales, costos variables. Finalmente se realizó la propuesta del diseño de proceso para asegurar la calidad del producto final.

Para desarrollo de la investigación, inicialmente se hizo una fase de revisión documental de fuentes de información como publicaciones, libros, estudios científicos en temas relacionados, así como de normativas y reglamentos internacionales para la producción de biológicos y de productos similares, los

tipos de proceso, controles operativos y de calidad, requisitos a cumplir en términos que permitan su registro, esta información se consideró de relevancia para estructurar el marco teórico.

La investigación se realizó con alcance descriptivo, exploratorio, dado a que se buscó indagar en el diseño de proceso de la planta de producción de plaguicidas biológicos, utilizando bacterias benéficas del género *Bacillus* spp, así como las características de sus instalaciones y equipos, para posteriormente evaluar si el diseño de la propuesta era factible técnica y económicamente, y que satisficiera las características intrínsecas del producto y proceso a desarrollar.

La investigación se completó hasta la elaboración de la propuesta del diseño de proceso, y revisión en términos de factibilidad técnica y económica, que cumpliera con los requisitos necesarios y análisis del diseño de proceso para la producción de bioplaguicidas en formulación líquida, utilizando bacterias benéficas del género *Bacillus* spp. No se abarco, la etapa de validación del proceso y comprobación de la eficacia del producto para el control de plagas, sin embargo, se garantizará una concentración comercial de microorganismos UFC/mL.

Se siguió el proceso para cumplir con los objetivos del diseño de investigación, el cual se llevó de la siguiente manera:

Revisión documental. En esta fase se buscaron y consultaron fuentes de información; libros, artículos científicos, normativas internacionales de registro, reglamentos de buenas prácticas de manufactura, estudios en otros países sobre producción de microorganismos destinados para la agricultura, implementación de sistemas de inocuidad, estudios de tiempo, mejoras en el proceso de trabajo

relacionados con la producción de biológicos, tipos de proceso, controles operativos y de calidad, requisitos a cumplir en términos que permitan su registro.

Diagnóstico de la situación del mercado de bioplaguicidas. Luego de la revisión documental, se procedió con el diagnóstico de la industria de Bioplaguicidas en el mercado, para ello se utilizó una base de datos del Ministerio de Agricultura Ganadería y Alimentación, de fecha de 01 de enero a octubre 2018, se analizaron los valores CIF de importación, únicamente para los bioplaguicidas del género *Bacillus* spp, se revisaron las cifras por formulación y presentaciones y los géneros del microorganismo *Bacillus* de mayor comercialización. También se hizo un análisis de precio en el mercado actual y se calculó un porcentaje de participación, como proyección de venta para la industria de Bioplaguicidas como proyecto de inversión.

Determinación de los elementos críticos sanitarios y operativos. En esta fase se identificó todos los requisitos necesarios sanitarios y técnicos del proceso de la planta de producción de bioplaguicidas, utilizando una guía de verificación de buenas prácticas de manufactura de la industria farmacéutica, Se realizó también diagramas de flujo y mapas de proceso, con las actividades y secuencia de producción, así como las especificaciones de calidad del producto.

Se tomó el flujo de proceso de cada una de las actividades, realizando varios planos para esta fase de investigación. Se definieron las áreas o salas necesarias para el desarrollo de las actividades de producción y las áreas complementarias. Durante esta fase de la investigación, se evaluaron las condiciones de trabajo necesarias de las instalaciones para el proceso y se realizaron las cotizaciones a proveedores para tener un estimado de la inversión inicial necesaria para el proyecto.

Se incluyó la participación de autoridades responsables del ministerio de salud, con el propósito de validar el diseño de la planta industrial de bioplaguicidas, obteniendo sugerencias y recomendaciones para el plano. En esta fase medio los tiempos de producción estimada por lote, capacidad de producción y concentración obtenida del producto para cumplir con las expectativas comerciales y reglamentarias.

Determinación de la factibilidad técnica y económica. La factibilidad técnica del trabajo de investigación, se evaluó con la capacidad de producción, condiciones de operación, concentración del producto final, para control de proceso de la planta de producción. Los datos se tomaron y registraron en un Excel, para posteriormente calcular índices de capacidad de proceso y los controles de calidad del producto:

- Tiempo de producción estimada por lote
- Capacidad de producción
- Concentración del producto

En el análisis de factibilidad económica, se realizó el estimado de inversión financiera necesaria para desarrollar, el diseño de proceso de la planta de producción de bioplaguicidas. Se calculó el costo del producto por litro a partir del costo de mano de obra, costo de energía eléctrica y materiales. Se fijaron ingresos estimados de ventas, sobre una cantidad proyectada de ventas, utilizando un porcentaje de participación de mercado, sobre las cifras conocidas de importación. Luego se hizo el cálculo de los índices de rentabilidad, como la tasa interna de retorno, el valor actual neto de la inversión y la relación costo beneficio, a través de flujos de caja proyectados:

- Costo de producto por litro
- VAN – valor actual neto
- TIR – tasa interna de retorno
- Relación costo beneficio

Para obtener la información, se calculó el tamaño de la muestra aleatoria, dado al tipo de estudio, con la fórmula estadística para experimentos y pruebas piloto, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla I. **Fórmulas para muestra aleatoria poblacional**

Tipo de indicador	Producto	¿Qué mide?
Tamaño de muestra para prueba piloto	Litros de producción	La muestra para realizar el análisis de factibilidad
		n $= 0.5 (1$ $- 0.5) \left(\frac{1.96}{0.05} \right)^2$ $= 384.16$
	$n = \bar{p} (1 - \bar{p}) \left(\frac{Z_{\alpha/2}}{E} \right)^2$	

Fuente: elaboración propia.

La información obtenida fue tabulada y analizada utilizando herramienta de Microsoft Excel, para la realización de tablas dinámicas y Minitab 17 para la obtención de gráficos y control estadístico de proceso. Para realizar los planos de diseño se utilizó el programa AutoCAD.

INTRODUCCIÓN

En varios países de América la industria de bioplaguicidas de uso agrícola para control de plagas y protección de cultivos, ha demostrado un constante y demandante crecimiento, tanto por el mercado de producción orgánica, como por los programas de biocontrol. La necesidad de disminuir el consumo de plaguicidas químicos sintéticos por varias razones coloca en perspectiva el modelo de industria de producción de los bioplaguicidas. Las investigaciones sobre los diferentes microorganismos y variedad de usos aplicables continúan en desarrollo. Algunos países de Latinoamérica no tienen regulados los requisitos de operación técnicos y legales para la producción de plaguicidas biológicos de uso agrícola.

El presente trabajo de investigación consistió en el desarrollo de una propuesta de diseño de una planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola para la protección de los cultivos, en la cual se determinaron los aspectos operativos técnicos y legales para su aprobación y puesta en funcionamiento. Se realizó un análisis de factibilidad técnica y económica para determinar la conveniencia en el proyecto de inversión según la propuesta de diseño.

El problema se planteó, desde el punto que en el país la disponibilidad de información es baja respecto a los requisitos técnicos sanitarios y operativos para un diseño de proceso de una planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola, no existen guías ni reglamentos base, para la gestión de trámites de licencia de funcionamiento que a la vez proponga los criterios operacionales necesarios para el cumplimiento de la calidad de los productos.

La importancia del trabajo de investigación fue, primero; dar planteamiento a una propuesta de diseño de plaguicidas biológicos que podrían manufacturarse y exportarse en el país. Segundo; brindar aporte en el desarrollo de empresas de insumos agrícolas amigables con el medio ambiente y una agricultura sostenible.

El resultado que se obtuvo de este trabajo de investigación fue demostrar a través de la propuesta de diseño de proceso que es factible técnica y económicamente, implementar una planta industrial de producción de bioplaguicidas o plaguicidas biológicos, de acuerdo con los requisitos y lineamientos propuestos asegurando la calidad de los productos en todas las etapas de su fabricación y producción.

El enfoque del trabajo de investigación fue mixto, tipo exploratorio descriptivo, con análisis cuantitativo y análisis mediante estadística descriptiva, la propuesta de diseño fue no experimental. La delimitación del proyecto de investigación cubrió hasta la elaboración de la propuesta de diseño de proceso de la planta industrial, se realizó únicamente para bioplaguicidas en formulación líquida y del género de microorganismos *Bacillus* spp.

Para alcanzar la propuesta de solución, la investigación se desarrolló en capítulos, comenzando con el marco teórico como primer capítulo, para la recopilación de la información de mercado, técnica, operativa y regulatoria, que se utilizaría posteriormente en el diseño de proceso de la planta de bioplaguicidas.

El segundo capítulo, desarrollo de la investigación, se diagnosticó que la situación en que se encuentra en Guatemala, la industria de bioplaguicidas es favorable, se tiene una cantidad de importación correspondiente a *Bacillus* spp en formulación líquida de Q. 2,281,810.78 valor CIF en un periodo de 10 meses.

Por lo que se obtiene un ingreso al país equivalente en litros anual 53,031. El precio de venta en el mercado según las investigaciones está en un rango estimado de los Q. 100 a Q. 200 por litro.

En el tercer capítulo, propuesta de solución, se determinaron que los elementos críticos sanitarios fueron principalmente las relacionadas a las de instalaciones donde todas las superficies deben ser lisas, impermeables, sin fisuras, con curvas sanitarias, que permitan la aplicación de productos de limpieza, y desinfección, cielos falsos completamente lisos y sellados herméticamente y de igual manera los pisos con mortero epóxico, sistema de agua según la USP-40 para agua estéril con sistema de osmosis reversa complementada con filtros de cartuchos de 0.22 micras, ablandamiento de agua y lámparas UV. El sistema de aire con áreas grado B y C con prefiltros y filtros de bolsa con eficiencia del 80 %, para áreas grado A filtros HEPA con manejadora de aire a 20 °C. Entre los elementos operativos se obtuvo una capacidad de producción por lote de 800 L por 3 días o 11.11 L/h, una concentración promedio del producto de 5.8×10^8 UFC/mL, porcentaje de utilización promedio de 53.20 %, eficacia 100 %.

Se identificaron entre los beneficios técnicos el costo de mano de obra Q. 1.51/L, costo de energía eléctrica Q. 0.48/L, con un costo promedio de producto terminado de Q. 10.42/L. Las cotizaciones para realización del diseño de la planta fueron en total de Q. 1,500,000.00. Entre los beneficios económicos favorables se obtuvo un valor actual neto (VAN) de Q. 3,704,630.27, la tasa interna de retorno (TIR) de 144 % y una relación beneficio costo de 3.07.

La investigación concluye con el diseño que cumple con los requisitos sanitarios y operativos de la planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola en un área total de 179.51 metros cuadrados, en un plano utilizando AutoCAD.

1. MARCO TEÓRICO

En Guatemala la emisión de licencia sanitaria para las plantas de formulación de productos de uso agrícola está bajo la autorización de la Comisión de plaguicidas del Ministerio de Salud, quien es la entidad que vela por el cumplimiento según Código de salud. Para los bioplaguicidas no hay una norma sanitaria que indique los requisitos de construcción, operación y emisión de licencia sanitaria, sin embargo, debido a la categoría y clasificación según Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación, por ser productos que son destinados para el ataque y control de plagas, se aplica la Norma Sanitaria para la autorización y control de plantas que sintetizan, fabrican, formulan y/o envasan plaguicidas agrícolas, según Acuerdo Ministerial SP-M-1811-2004, emitido el 25 de mayo de 2004.

Según este Acuerdo Ministerial SP-M-1811-2004, la emisión de la licencia sanitaria se divide en 3 fases; la autorización de la ubicación de la planta, la autorización de la construcción e instalación y los requisitos para la emisión de la licencia sanitaria, los documentos de estas fases se deben de presentar en ese orden y se indican a detalle en el Acuerdo Ministerial cuales son los documentos que se deben entregar, revisaremos requisitos de cada fase a continuación.

Esta norma sanitaria indica los aspectos generales que debe cumplir una planta, lo cual es un medio de partida que se debe asegurar tener, sin embargo, por ser adaptado de plaguicidas químicos a los bioplaguicidas, los requisitos de operación y funcionamiento, e incluso construcción, más detallado incorporando buenas prácticas de manufactura, dado a que se debe obtener un producto de

un cultivo de células de un microorganismo, por lo que las condiciones de trabajo deben ser controladas.

1.1. Requisitos para ubicación de la planta

El Acuerdo Ministerial SP-M-1811-2004 indica respecto a los requisitos de ubicación para aprobar la construcción de una planta de formulación de bioplaguicidas, lo cual debe contar con:

- Un terreno que se encuentre ubicado en áreas o zonas declaradas como industriales por la municipalidad de la jurisdicción.
- Que este fuera del perímetro mínimo de quinientos (500) metros de plantas procesadoras de alimentos, medicamentos, escuelas, hospitales, mercados, viviendas, conglomerados habitacionales, asentamientos humanos y establecimientos de convergencia de personas, exceptuando industrias afines.
- Alejado de cuerpos de agua superficiales y fallas geológicas importantes. Estar en terreno seco y firme, no expuesto a inundación o derrumbe.
- Debe de tener un tamaño apropiado para albergar las instalaciones, dejando un espacio de diez (10) metros libres como mínimo entre las edificaciones de la planta y sus colindancias (Acuerdo Ministerial SP-M-1811-2004, 2004)

1.2. Requisitos para la construcción e instalación

Luego en el acuerdo ministerial se indican los requisitos que debieran cumplir la planta para la construcción de sus instalaciones, entre los cuales se mencionan:

- Paredes, estas deben estar construidas de ladrillo, block u otro material que garantice solidez e impermeabilidad.
- Pisos impermeables con pendiente mínima de cero puntos cinco por ciento (0.5 %) que permita llevar cualquier derrame líquido a una cuneta o foso recolector de donde pueda ser recuperada por bombeo o gravedad para su tratamiento. Ventilación adecuada al área efectiva, debiéndose instalar extractores de aire en las áreas de proceso, incluyendo filtros para mover partículas sólidas, vapores o emanaciones tóxicas.
- Instalaciones eléctricas que cumplan con un dispositivo de seguridad para evitar explosione.
- Oficinas administrativas y comedores separados físicamente por lo menos diez (10) metros de las bodegas y planta, ubicadas de tal manera que las emanaciones de la planta no les afecte, tomando en cuenta la dirección predominante del viento.
- Sanitarios, duchas, lavamanos y vestidores equipados y en cantidad suficiente para el personal, debiendo ubicarse de tal manera que los operarios en su flujo de ingreso y salida pasen por las duchas y vestidores. Duchas de emergencia y equipo para lavarse los ojos en los lugares de riesgo. Equipo para sintetizar, formular y/o envasar plaguicidas de conformidad con las especificaciones técnicas para el manejo de estos productos.
- Equipo para formulaciones líquidas de circuito cerrado, que permita el trasvase de los productos por medio de bombeo u otro sistema apropiado.
- Tener un área destinada para almacenamiento de productos con un sistema de retención adecuada que tenga capacidad suficiente para recibir algún derrame según el análisis de riesgo.
- Área e instalaciones para realizar control de calidad de los productos.
- Dispositivos de tratamiento y control para los residuos gaseosos, líquidos y sólidos.

- Según el tipo de productos, los procedimientos pueden incluir procesos de hidrólisis, absorción o adsorción, incineración y otros que apliquen al tratamiento adecuado de los diferentes residuos.
- Sistemas o procedimientos de destrucción y eliminación de envases y material de empaque usado, interno y externo.
- Espacio de diez (10) metros como mínimo para área verde entre las edificaciones de la planta incluyendo bodegas y las colindancias. Paredes firmes y resistentes en todo el perímetro del terreno de la planta, con una altura mínima de dos puntos cincuenta (2.50) metros. (Acuerdo Ministerial SP-M-1811-2004, 2004)

1.3. Requisitos para la emisión de la licencia sanitaria

Por último, en el acuerdo ministerial SP-M-1811-2004, 2004, los requisitos que deberá cumplir la planta para la última fase que es la gestión de la licencia sanitaria, en cuanto a los aspectos que van relacionados a la infraestructura y distribución de la planta:

- Describir los procesos de fabricación, lista de materias primas (ingredientes activos, inertes y solventes), productos finales y producción anual estimada.
- Realizar un flujograma del proceso y operaciones, indicando las fuentes de origen de residuos gaseosos, líquidos y sólidos.
- Describir los tipos de tratamiento, control y disposición final previstos para los residuos gaseosos, líquidos y sólidos; así como de la disposición final de los desechos industriales.
- Generar un programa que garantice el control de calidad en todas las fases, realizando el análisis de la materia prima y producto terminado, y conservar los registros de estos.

- Hacer un protocolo de análisis de riesgos para cualquier tipo de accidentes, incendios, derrames y explosiones.
- Incluir dentro de esto un programa de entrenamiento del personal en el desarrollo de sus actividades laborales, poniendo énfasis en los riesgos, medidas de seguridad y plan de emergencia.
- Rotular las materias primas y producto terminado dentro de las bodegas.
- Disponer de rótulos en las áreas de trabajo indicando las prohibiciones.

1.4. Requisitos para la operación

El objetivo de esta sección es describir las condiciones de estructura, equipo y aspectos operativos técnicos y legales para la formulación de un bioplaguicida el cual se considera un producto homólogo a un medicamento estéril, con el fin cumplir las especificaciones de la calidad del producto y prevenir contaminaciones externas del ambiente. Un bioplaguicida contaminado puede ser potencialmente peligroso, por ello es necesaria la calidad adecuada y necesaria para el cumplimiento de las especificaciones.

1.4.1. Normativas adaptables según las características del producto

El requisito para un producto bioplaguicida es garantizar que contenga únicamente el microorganismo declarado por el fabricante en su etiqueta comercial y no contenga microorganismos patógenos que puedan tener un impacto negativo. Las características de una planta industrial se consideran similares al modelo de producción de los medicamentos farmacéuticos estériles; esta información se recopilará principalmente de la Farmacopea de Estados Unidos, España y Argentina para la Fabricación de medicamentos estériles en

términos de requisitos técnicos legales adaptándolo al proceso de operativo de bioplaguicidas a base de microorganismos bacterianos.

Las características de las zonas operativas de manufactura y llenado de productos estériles deben ser zonas limpias y estar separadas. Según las características del producto que se necesita obtener, las operaciones de fabricación se realizaran de manera aséptica en todas o algunas áreas. Dado a que se necesita una concentración de microorganismos deseados se debe trabajar en áreas de diferente nivel de asepsia y limpieza durante el desarrollo del proceso. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007)

El nivel de asepsia o limpieza de las diferentes áreas del proceso para la producción de productos estériles se clasifica según su contacto con el producto terminado. Las mediciones para garantizar el nivel de limpieza de las salas se realizan en dos momentos, en su estado de funcionamiento y en su estado de reposo. El momento de funcionamiento es en el cual el área está en producción con personal dentro de ella. El estado de reposo es el momento en que el área tiene todo para funcionar, pero el personal no se encuentra dentro de la sala de trabajo. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007)

Dentro de la producción de estériles, se pueden clasificar en cuatro niveles de áreas o salas limpias según el nivel de riesgo de contaminación al producto. ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, (2003)

Grado A: aquellas salas donde se expone a mayor riesgo de contaminación el producto, estas pueden ser las áreas de producción y llenado.

Grado B: entorno alrededor de la sala grado A, estas pueden ser las de preparación y llenado aséptico.

Grado C y D: salas con menor nivel de criticidad para realizar las operaciones de fabricación de productos estériles

Las directrices suplementarias sobre Buenas Prácticas de Manufactura indicadas por la Organización mundial de la salud (2004) considera los sistemas de calefacción, ventilación y sistemas de aire acondicionado para formas de dosificación no estéril para una instalación farmacéutica basada en una evaluación de riesgos, algunos de los parámetros principales de revisión que deben ser calificados son: temperatura, humedad relativa, suministro de aire, cantidades de aire de retorno o de escape, tasas de cambio de aire de las salas o áreas, diferenciales de presión, patrones de flujo de aire de las salas o áreas, velocidades de flujo unidireccionales, velocidades del sistema de contención, pruebas de retención de filtros HEPA (filtros de alta eficiencia), recuento de partículas en la sala, tasas de limpieza de las salas, conteos microbiológicos de aire y superficie cuando corresponda.

1.4.2. Infraestructura

La farmacopea argentina indica que el diseño de las instalaciones debe realizarse de forma que restrinja el acceso innecesario de personal. En las áreas limpias las superficies expuestas deben ser lisas y con recubrimiento que evite la toma de humedad del ambiente, sin espacios donde se puedan alojar microorganismo o partículas. Las superficies deben estar dispuestas de forma que se pueda aplicar completa y eficazmente agentes químicos de desinfección y limpieza. ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, (2003)

Adicional las puertas deben ser construidas sin superficies donde no pueda limpiarse con facilidad, las instalaciones deben de tener un número mínimo de entrepaños, estantes y equipos. En el caso de los techos, estos deben de cerrarse herméticamente para impedir la contaminación proveniente de ambientes externos. Las tuberías no deben tener espacios difíciles de limpiar. Los drenajes deben de tener sifones efectivos e impedir el flujo de aire de manera eficiente para impedir el regreso de líquidos y deben ser fáciles de limpiar. Debe de evitarse la instalación innecesaria o bien excluirse de las áreas asépticas. ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, (2003)

Deberá haber un flujo de aire filtrado con presión positiva a las áreas con nivel menor de restricción en la producción, identificarse el entorno inmediato al que estarán expuestos tanto el producto como los materiales estériles que tendrán contacto con el producto terminado. Cuando sea requerida la contención de materiales o productos patógenos, bacterias o microorganismos vivos deberán aplicarse recomendaciones relacionadas al ingreso de aire y gradientes de presión. Los flujos de aire deben de comprobar que no representan un riesgo de contaminación. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007)

Las esclusas de aire deben abrirse una tras otra, para ello es recomendable contar con un cierre de bloqueo o un sistema de alarma. Vestidores deben de diseñarse como esclusas de aire con el fin de separar las diferentes etapas del cambio de ropa. Esta área debe contar con aire filtrado y es preferible tener vestuarios independientes para la entrada y la salida de áreas limpias ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, (2003)

1.4.3. Equipos de proceso

Entre las consideraciones generales de la Farmacopea española, se establecen en cuanto a equipos de proceso:

Los equipos deben instalarse lo más cercano posible para facilitar la operación, mantenimiento y las correcciones que sean realizadas fuera de un área limpia. Luego de haberse realizado mantenimiento a los equipos de una zona limpia se debe programar limpieza, desinfección o esterilización en caso no se cumplan los niveles requeridos de limpieza y asepsia antes del inicio del proceso. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007)

Los sistemas de distribución de agua deben diseñarse, implementarse y sostenerse de forma que garanticen el abastecimiento de agua confiable con la calidad requerida. Importante el agua para soluciones estériles se debe producir, conservar y distribuir de manera que se evite cualquier contaminación microbiana, mediante una recirculación constante a una temperatura mayor a los 70 °C. Los equipos como autoclaves, sistemas de filtración y tratamiento de aire, sistemas de distribución de agua, deben de validarse y contar con mantenimientos programados y su manejo aprobado. ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, (2003). También es posible utilizar sistemas de filtración por ósmosis inversa con filtración por cartuchos, este es un modelo que utilizan algunas industrias farmacéuticas.

Con respecto a los requisitos operativos, aquellos propios de las etapas del proceso de producción y aquellos de etapas complementarias, se encuentran las etapas de: propagación del inóculo, fermentación y operaciones de separación o filtración.

En el paso de fermentación depende del tipo del tipo de cultivo, estos son de dos tipos: continuo y por lote, el tipo por lote es el más propuesto y es el que menos necesidades de control ofrece. Al haber sembrado el medio de cultivo junto con su inóculo primario, se fija la temperatura y las condiciones de aireación, y se deja a su propia potencialidad de crecimiento, lo cual depende directamente de la calidad y enriquecimiento del medio de cultivo. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

Según estas etapas y la clasificación de áreas revisadas en la primera sección de esta investigación, se propone la siguiente clasificación de salas para el diseño de la planta de fabricación de bioplaguicidas bacterianos, se clasifican como A, las áreas del proceso que tienen un alto riesgo de contaminación, B aquellas áreas que abastecen áreas clasificación A, y C aquellas donde solo tiene relación con salas clase B. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007)

Tabla II. **Clasificación de salas o áreas para la planta de producción de Bioplaguicidas microbiológicos**

Clasificación de sala	Etapas productivas
Clase A	Fermentación, llenado, áreas de propagación de inóculo
Clase B	Área de esterilización, Áreas de trabajo y preparación de medios, control de calidad
Clase C, D	Almacenamiento, área de lavado de material

Fuente: elaboración propia adaptando a una planta de bioplaguicidas, con datos obtenidos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2007) y de la Oficina de Ciencia y Tecnología (2006).

Los biorreactores es un equipo primordial en este tipo de producción, es un tanque donde se realiza la amplificación del volumen del cultivo, su diseño debe asegurar un ambiente uniforme y adecuado para los microorganismos, lo cual lleva a: mantener las células distribuidas de manera uniformen en todo el volumen del cultivo a fin de evitar sedimentación o flotación, conserva a temperatura constante el suministro de oxígeno a una velocidad tal que cumpla el consumo, permitir obtener un cultivo puro. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

El mantenimiento de los equipos a través de una programación, calibración y verificación diaria asegurarán la calidad de los procesos que se realizarán dentro de la planta de producción. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (2007)

1.4.4. Materiales y materia prima

Las materias primas pueden ser medios de enriquecimiento, los excipientes como vehículo del ingrediente activo, que pueden ser solventes y sustancias químicas que mejoren las características del producto final. Los compuestos más comunes utilizados pueden ser: caolín, sulfato de calcio dihidratado - yeso, cal dolomita, bentonita, para plaguicidas en formulación sólida, y para formulación líquida; aceites vegetales, sustancias derivados del petróleo, solventes compuestos orgánicos. Comisión Nacional del Medio Ambiente - Región Metropolitana, (1998)

Un requisito es que la carga microbiológica de organismos no deseados debe ser mínima o inexistente para garantizar la calidad del producto final. Las especificaciones de las materias primas deben considerar este requisito a los proveedores cuando se haya identificado que es el producto puede ser afectado. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007)

1.4.4.1. Agua

El agua es ampliamente utilizada como materia prima, ingrediente inactivo o vehículo, solvente en el proceso, en reactivos analíticos y aplicaciones de limpieza. Se debe revisar las especificaciones de calidad del agua y técnicas de procesamiento que se pueden utilizar para garantizar su uso en el proceso. Las especificaciones que se considerarán son aquellas que van destinadas a garantizar un agua libre de cualquier microorganismo o toxina, que se pueda propagar en el medio de cultivo. En este sentido es el agua estéril de uso parenteral cumpliría los requisitos, debido a que tiene como principal característica eliminar las endotoxinas, según lo que indica la farmacopea de los Estados Unidos, Agua para propósitos farmacéuticos USP 40. United States Pharmacopeia, (2012)

Se debe realizar la validación del sistema de agua incluyendo el muestreo y los controles de sistema esto es necesario para mantener un estado de control que garantice la seguridad de los estándares operativos.

1.4.5. Producción y controles en el proceso

Esta es una variable importante de conocer dentro del proceso de producción del microorganismo, para mejor desarrollo y crecimiento, regularmente se agrupa en hongos y bacterias, el rango para bacterias no está alejado para un pH de 7. Según un documento de la Oficina de Ciencia y Tecnología, variaciones de 0.5 de pH no generan una variación estadísticamente significativa, esta puede ser un dato importante al momento de considerar las características de la fermentación a escala industrial. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006). Con respecto a la temperatura, esta tiene un efecto en la velocidad de reacción, lo cual a mayor temperatura mayor velocidad de reacción

bacteriana. Sin embargo, tiene un punto óptimo arriba del cual puede ocasionar un decrecimiento en la concentración de bacterias, dado que desactiva varias enzimas. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

1.4.6. Calidad de aire para las áreas de producción

Dentro del cumplimiento en la calidad del aire de las áreas de trabajo se encuentra normas internacionales como la de la International standard (ISO) 14644 parte 1, la cual valida la concentración de material particulado en el aire. Los sistemas de aire y áreas deben de clasificarse según el nivel máximo de concentración de partículas permitidas.

Tabla III. **Clasificación según el nivel máximo de concentración de tamaño de partículas permitidas en las salas**

Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m ³				
	En reposo		Funcionamiento	
Grado	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3.520	20	3,520	20
B	3.520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520.000	29,000	Sin definir	Sin definir

Fuente: ISO. (2015). *Norma ISO 14644. Salas blancas y ambientes controlados Parte 1.*

1.4.6.1. Carga microbiológica del ambiente

En la realización de procesos de productos estériles se realiza el monitoreo frecuente de la calidad del ambiente de trabajo, algunos métodos que puede utilizarse son las placas por sedimentación, muestreo volumétrico de aire y de superficie. Durante el funcionamiento los métodos de muestreo no deben causar interferencia o riesgo de contaminación en el área. Los monitores de ambiente deben revisarse al momento de la consulta de documentación de liberación de lotes de producto terminado. Los monitoreos de la calidad del aire deben realizarse luego de validar controles de limpieza y desinfección de área. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007)

Tabla IV. **Límites permitidos para calidad microbiológica de aire***

Límites recomendados de la contaminación microbiana				
Grado	Muestra de aire UFC/cm ³	Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) UFC/4 horas (b)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) UFC/placa	Impresión de guantes 5 dedos/guante
A	< 3	< 3	< 3	< 3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Fuente: Ministerio de Economía. (2020). *Productos Farmacéuticos Estériles Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.04.42:07 Buenas Prácticas de Manufactura.*

1.4.7. Sistemas de desinfección y esterilización

La desinfección del área de trabajo es importante para asegurar que el producto se dispondrá en un ambiente y superficies controladas. Los procedimientos de desinfección son programaciones escritas, las evaluaciones de cumplimiento permiten el despeje de la producción diaria. Si se utilizan desinfectantes estos deben de alternarse periódicamente y se debe monitorear la eficacia y ausencia de resistencia a estas sustancias químicas. Los desinfectantes que se utilicen en las salas de mayor criticidad deben ser estériles antes de su utilización, se debe programar fumigaciones a las áreas limpias para eliminar la carga microbiológica en lugares de difícil alcance. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007). Una sugerencia para fumigaciones ese con bomba de vapor de agua se pueden lograr resultados aceptables en ausencia de contaminantes y carga microbiológica del ambiente.

1.4.7.1. Esterilización

Previo a utilizar un procedimiento de esterilización, este debe verificarse para cumplir con las especificaciones deseadas según la naturaleza del producto. La verificación puede realizarse con indicadores físicos y biológicos. Las verificaciones deben ser programadas en el tiempo de un año y luego de realizar modificaciones al equipo. Debe soportarse todas las verificaciones por medio de registros para mantener información documentada. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007)

1.4.8. Controles de calidad de producto

Dentro de los controles de proceso se debe contar con un plan de muestreo, las muestras se pueden tomar de envases al inicio y final de un lote de producción

para asegurar la asepsia completa durante el proceso. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007). Se hace la revisión de algunos análisis de calidad para las materias primas y el producto terminado.

1.4.8.1. Materias primas

La revisión de control de calidad será dependiendo el tipo de materia prima puede haber materiales y sustancias para la preparación de medios de cultivo. Debe asegurarse su calidad para la reproducción del microorganismo, por medio mediciones fisicoquímicas, curvas de crecimientos, pruebas de esterilidad. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

A los materiales de empaque, por ejemplo; sellos, envases, etiquetas, se les puede aplicar la prueba de esterilidad para asegurar que no contienen ningún agente patógeno perjudicial para el producto terminado. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2007)

1.4.8.2. Método convencional de recuento aérobico en placa

Los controles de calidad del producto y materias primas se realizan de acuerdo con Métodos Normalizados o métodos descritos por organizaciones de credibilidad internacional tales como: la Asociación Oficial de Químicos Analíticos (AOAC), Asociación Americana de Salud Pública (APHA) y de Bacteriological Analytical Manual (BAM). Los métodos de referencia utilizados en los controles de calidad del producto deben especificarse en registros de análisis e información documentada de las fichas de especificación y los procedimientos internos de la producción.

El recuento aeróbico en placa (APC, por sus cifras en inglés aerobic plate count) es un método para indicar la concentración de microorganismos en un producto. Los procedimientos detallados para determinar APC han sido desarrollados por la Association of Official Analytical Chemists (AOAC) y la American Public Health Association (APHA).

El método convencional de recuento en placa según el manual de bacteriología BAM, los reportes son en unidades formadoras de colonia (UFC) por gramo o ml, según el tipo de muestra. Food and Drug Administration, (2001)

1.4.8.3. Mantenimiento de la cepa

Una de las garantías del proceso y del producto terminado es el mantenimiento y conservación de la cepa seleccionada. Los métodos que se podrían emplear en la conservación pueden ser: subcultivos, liofilización, conservación en aceites. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

El mantenimiento y conservación de las cepas seleccionadas es una garantía del éxito del proceso y del producto final. Para la conservación se emplean diferentes métodos, entre los más utilizados están: los subcultivos, liofilización, conservación bajo capa de aceite, congelación. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

Los subcultivos son un método de preservación en cual se realiza un cultivo nuevo de un cultivo madre en medio nutritivo, el tiempo de resiembra varía debiendo considerarse el medio de cultivo apropiado para cada microorganismo. Desarrollados los cultivos pueden conservarse de 0.5 a 2 meses. Este método tiene grandes desventajas como riesgos de contaminación y posibilidades de

mutación, pérdida de virulencia y viabilidad del microorganismo. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

Uno de los métodos considerados buenos es la conservación de la cepa bajo capa de aceite, cubierto luego de su crecimiento en agar, se pueden conservar a temperatura ambiente o en congelador para prolongar su preservación por años. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

Dentro de los métodos considerados más ventajosos en la conservación de microorganismos esta la liofilización, en este se realiza la congelación del cultivo seguido por un secado al vacío, el beneficio de esta técnica radica en que los microorganismos sobreviven a temperaturas ambiente sin pérdida de viabilidad. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

1.5. Generalidades de los bioplaguicidas, definición y tipos según su función

Los bioplaguicidas o plaguicidas microbiológicos son controladores de problemas fitosanitarios como lo son las pestes y plagas, estos pueden ser derivados de fuentes naturales como: plantas, animales, bacterias y algunos minerales. Una propiedad de los bioplaguicidas es que tienen un modo de acción único y se considera de riesgo reducido. Según la Environmental Protection Agency (EPA) los plaguicidas pueden dividirse en tres clases principalmente:

- Plaguicidas microbianos
- Plaguicidas bioquímicos
- Protectores incorporados a las plantas. Leahy, Mendelsohn, Kough, Jones y Berckes, (2016)

Los microorganismos que se utilizan en los bioplaguicidas microbianos tienen un efecto de mortalidad sobre los organismos objetivo. Utilizando modos de acción que incluyen competencia o inhibición, toxicidad e incluso el uso del microorganismo como sustrato de crecimiento. Estos microorganismos pueden ser: 1. Eucarióticos que incluyen hongos, protozoos y algas, 2. Procarióticos como las bacterias y 3. Elementos microscópicos de replicación autónoma, en los que se incluye los virus. Leahy, Mendelsohn, Kough, Jones y Berckes, (2016)

Los bioplaguicidas pueden controlar una variedad de plagas, sin embargo, cada microorganismo es relativamente específico una plaga objetivo. La mayoría de hongos tienen acción insecticida. Entre los más estudiados están: *Trichoderma sp.*, *Metarhizium anisoplae.*, *Beauveria Bassiana*, *Verticillium lecanii*. Los plaguicidas microbianos más utilizados son las subespecies del género *Bacillus thuringiensis* (Bt). Cada subespecie de esta bacteria produce una mezcla diferente de proteínas y toxinas, algunas con un efecto de muerte sobre larvas de insectos, otros sobre larvas de polillas que se alimentan de plantas y otros sobre larvas de moscas y mosquitos. Mecanismo de acción del Bt es por medio de la unión de proteína a un receptor del intestino de la larva del insecto, lo cual ocasiona la muerte. Leahy, Mendelsohn, Kough, Jones y Berckes, (2016)

En países de América Latina como Argentina en el año 2008, las bacterias eran los agentes de control biológico más utilizados, con un número de productos registrados a base de Bt, que se utilizaba para el control de insectos de la clase de lepidópteros. En el 2007 en Brasil había un total de 6 bioplaguicidas usados y registrados a base de Bt y en Cuba en ese mismo año, un total de 7 bioplaguicidas bacterianos a base de Bt, *Bacillus sphaericus* con diferentes subespecies para cada uno de los productos. Kabaluk, Svircev y Woo, (2010)

El desarrollo de esta nueva línea de productos de biocontrol proyecta un cambio de actualización a la agricultura de uso de plaguicidas químicos, que serán desplazados en el futuro por distintos factores como políticas ambientales y demanda orgánica en los mercados de alimentos.

1.5.1. Sistemas de producción de microorganismos

La tecnología de producción es fundamental para determinar si la reproducción de un microorganismo seleccionado puede convertirse en un producto económicamente viable, a través de esto se evalúa la eficacia del microorganismo durante la parte del proceso de fermentación. De esta etapa depende un escalado eficiente, en la que se deben de aportar nutrientes especiales y factores físicos de cada microorganismo, conociendo las características que se requieren en el producto: concentración, biomasa, esporas, toxinas, metabolitos secundarios y enzimas. Bautista, Leyanis y Gómez, (2018)

Para responder a la creciente demanda del mercado de bioplaguicidas se debe asegurar que se tenga la capacidad de producción para mantener la calidad dentro del flujo de proceso, esto requiere de la implementación de procesos económicos y eficientes. Bautista, Leyanis y Gómez, (2018)

Las etapas del proceso de fabricación que se deben cumplir requieren: un caldo de cultivo apropiado, método de producción (fermentación), controles de proceso, etapas de secado, filtrado o centrifugación, la evaluación del sistema para obtener la mejor relación costo-beneficio en la producción del ingrediente activo, los métodos para asegurar la calidad del producto y los costos de producción. Bautista, Leyanis y Gómez, (2018)

Según la Oficina de Ciencia y Tecnología las etapas clave del proceso para obtener un buen desarrollo a nivel industrial se consideran: 1. Propagación del cultivo esto generalmente se hace en el laboratorio, la cepa se pasa en frascos pequeños con caldo nutritivo estéril, 2. Fermentación: en esta el inóculo anterior para llevarlo a tanques o biorreactores con capacidad amplificar volumen, 3. Operaciones de separación y purificación del producto. (Oficina de Ciencia y Tecnología, 2006)

Los requerimientos para una buena fermentación dependen de: el inóculo primario o cultivo de propagación, control de especificaciones del fermento como pH y temperaturas idóneas, aireación y agitación. La temperatura y el pH dependen del tipo de microorganismo a producir, concentración y si se desea obtener metabolitos o toxinas. La temperatura de crecimiento para *Bacillus* spp que sugieren algunos autores son los 28 ° a 33 °C, lo más recomendable es evaluar por medio de una curva de crecimiento para garantizar el medio de cultivo apropiado, el pH usual en una fermentación bacteriana es de 6.8 a 7.2, este control de proceso es de vital importancia para el crecimiento del cultivo. Oficina de Ciencia y Tecnología, (2006)

1.5.2. Fortalezas oportunidades, debilidades y amenazas de los bioplaguicidas

Los bioplaguicidas se presentan como alternativas a una agricultura sostenible para el control y manejo integrado de plagas, representan una respuesta a algunos problemas fitosanitarios que tienen un nivel elevado de consumo de plaguicidas químicos, son productos que no generan residuos tóxicos y según su mecanismo de acción son específicos a su diana biológica, que en comparación con los plaguicidas químicos o agroquímicos dan mortalidad

además del blanco biológico a insectos, vida silvestre y otros organismos naturales no objetivo. Leahy, Mendelsohn, Kough, Jones y Berckes, (2016)

La aplicación de los bioplaguicidas no afecta el desarrollo y rendimiento productivo de los cultivos. Tiene una fuerte oportunidad de crecimiento con la demanda de productos orgánicos para el mercado de la Unión Europea y América del Norte. FiBL- IFOAM International Organics, (2018)

Adicional la producción de estos bioplaguicidas se realiza a costos más bajos, menor tiempo de desarrollo, investigación y registro, ya que las pruebas y ensayos toxicológicos no son iguales a las que se realizan para los plaguicidas. También los bioplaguicidas tienen un periodo menor de restricción de cosecha en comparación con el uso de agroquímicos, lo cual le da mayor flexibilidad al agricultor durante la cosecha, Los cultivos como el maíz, la soya y el algodón han reducido el uso de insecticidas convencionales más tóxicos por el uso de bioplaguicidas. Leahy, Mendelsohn, Kough, Jones y Berckes, (2016)

Los bioplaguicidas pueden responder a algunas plagas que no tiene respuesta de sus homólogos químicos, como, por ejemplo: el gusano barrenador de caña de azúcar y el moho blanco. Bautista, Leyanis y Gómez, (2018). Otra de las ventajas relacionada al manejo de bioplaguicidas es que ayudan a conservar por más tiempo las moléculas químicas, de manera que estos evitan la exposición recurrente que pueda generar resistencia. En los procesos de producción de bioplaguicidas es posible utilizar materiales de desecho de varios procesos agrícolas, por ejemplo; el uso de cascarilla de arroz, pulpa de café, melaza, vinaza, entre otros, esto iría alineado a la política agropecuaria 2016 - 2012 de Guatemala, la cual menciona el uso adecuado de los recursos agroindustriales dentro de la producción agropecuaria para evitar convertirse en fuentes de

contaminación de agua por nitratos, fosfato y plaguicidas. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación MAGA, (2016)

Una de las oportunidades de investigación para la industria de bioplaguicidas es la investigación y desarrollo de agentes de control biológico nuevos para su disponibilidad en el mercado, con buena capacidad de respuesta y efectividad. Los bioplaguicidas a base de agentes bacterianos como *Bacillus* spp podrían utilizarse en otros ámbitos de aplicación como productos probióticos para alimentación animal y de organismos acuáticos. García, López y Carcassés, (2012)

Entre las limitaciones de los bioplaguicidas está que se puede asociar a una limitada vida útil en comparación con los agroquímicos, el ingrediente activo debe conservar su viabilidad y concentración hasta el momento de su aplicación, así como mantener características de estabilidad a temperatura ambiente, tener un almacenamiento cuidadoso para evitar dañar el producto, ya que, a exposición prolongada a luz directa del sol afecta la viabilidad y concentración del producto. Conservar algunas de estas características podría necesitar recursos adicionales que elevarían su precio y costo de almacenamiento.

1.6. Situación comercial de los plaguicidas químicos y bioplaguicidas

Los plaguicidas se clasifican principalmente por la plaga que controlan se pueden dividir en herbicidas, nematocidas, insecticidas, fungicidas, rodenticidas, biocidas, según la clasificación de la organización panamericana de la salud. OPS Organización Panamericana de la Salud, (2004)

El consumo de plaguicidas a nivel mundial en el 2012 fue de cercano a los \$ 56 mil millones. Entre el 2008 y 2012 el consumo de herbicidas representó

aproximadamente el 45 % seguido de los insecticidas y fungicidas que representan respectivamente un 29 % (16 mil millones de dólares) y 26 % (14 mil millones de dólares) del mercado mundial, solo el consumo de plaguicidas en Estados Unidos fue de los \$ 9 mil millones en 2012 el cual representa un 18 % del consumo mundial. EPA United States Environmental Protection Agency, (2017)

En Centroamérica en 2002 la importación de plaguicidas en millones de kilogramos fue de 42,010.13, lo que mostraba un comportamiento estabilizante, siendo este un volumen más bajo al del año 2000 y 2001, el indicador de carga de plaguicida por habitante en la región centroamericana era de 0.9 kilogramos por habitante. OPS Organización Panamericana de la Salud, (2004)

Durante el período 2005 a 2009 en Centroamérica se importó un total aproximado de 180,000 toneladas de plaguicidas, de estos corresponde un 47 % a herbicidas, 33 % fungicidas, 8 % fumigantes, 7 % insecticidas y un 5 % nematicidas. Guatemala de 2005 al 2008 mostró un incremento en volumen de 6.02 % de 13,051 toneladas de plaguicidas/año a 13,955 toneladas de plaguicidas/año. Bravo, y otros, (2015). Sin embargo, la cantidad promedio de plaguicidas importada por año fue superior para los países de Guatemala y Costa Rica, arriba de 12 millones de kilogramos por año, que la de los demás países de la región Centroamericana. El país con el indicador más alto de kilogramo de plaguicida por habitante fue Costa Rica con 2.8 Kg de plaguicida/ habitante, luego Guatemala con 1 Kg de plaguicida/habitante. Bravo, y otros, (2015)

Los volúmenes de importación en el país se analizan según las cifras de los insecticidas y fungicidas, los cuales son los productos que podrían ser reemplazados o sustituidos por bioplaguicidas.

Como referencia, del 2005 al 2013 los ingredientes activos para insecticidas líquidos importados en mayor volumen en Guatemala fue el Terbufos con volumen arriba de los 700,000 L, le sigue Cipermetrina, Malathion y Triazophos con valores encima de los 400,000 L. Para uso de insecticidas sólidos los principales ingredientes activos importados fueron Clorpirifos con volúmenes arriba del millón de Kilogramos, luego Endosulfan con una cifra cercana a los 950,00 Kilogramos. Aiquejay, (2015). A excepción de la Cipermetrina y Endosulfan, Terbufos, Malathion, Triazophos y Clorpirifos pertenecen a los organofosforados que son inhibidores de la colinesterasa que causan la muerte del insecto por colapso del sistema nervioso, Endosulfam pertenece a los organoclorados que inhiben el sistema endocrino, ambos grupos químicos son considerados altamente tóxicos para humanos. OPS Organización Panamericana de la Salud, (2004)

Los ingredientes activos para fungicidas líquidos de mayor volumen en las importaciones de 2005 a 2013 fueron: Propamocarb arriba de los 11,000 000 Litros, Spiroxamine cercano a los 58,00.00 L, y Clorotalonil con 65,000 Litros estimados. Entre los ingredientes activos para fungicidas sólidos se tienen Propineb y Clorotalonil arriba de 3,00 000 kilogramos, Mancozeb con un volumen de 1,800 000 Kilogramos aproximados. Aiquejay, (2015)

Tabla V. Principales ingredientes activos de insecticidas y fungicidas importados entre 2005 a 2013 en Guatemala según clase de toxicidad OMS

Ingrediente activo	Cantidad importada 2005-2013*	Clasificación de peligrosidad según OMS
Insecticidas		
Terbufos	741,952.37 L	Extremadamente peligroso
Cipermetrina	488,863.36 L	Moderadamente peligroso

Continuación de la tabla V.

Malathion	482,464.98 L	Extremadamente peligroso
Triazophos	412,296.95 L	Extremadamente peligroso
Clorpirifos	1,123 631.26 Kg	Extremadamente peligroso
Endosulfan	965,959 Kg	Extremadamente peligroso
<hr/>		
Fungicidas		
<hr/>		
Propamocarb	11,045 874.30 L	Sin riesgo de toxicidad aguda
Propineb	3,153 150 Kg	Sin riesgo de toxicidad aguda
Clorotalonil	65,000 L	No peligro agudo
	3,136 000 Kg	
Spiroxamine	58,838.70 L	Moderadamente peligroso
Mancozeb	1,885 375 Kg	No peligro agudo
<hr/>		

Fuente: elaboración propia con información obtenida de Ajquejay. (2015). *Comportamiento de las importaciones de fertilizantes, plaguicidas formulados e ingredientes activos grado técnico del 2005 al 2013 en Guatemala C.A. y su relación con los principales cultivos y servicios realizados en el Departamento de Registro de Insumo* y OPS Organización Panamericana de la Salud. (2004). *Vigilancia sanitaria de plaguicidas: experiencia de plagsalud en Centroamérica.*

En el 2017, los ingredientes activos de plaguicidas de mayor importación en Guatemala fueron Paraquat, Glifosato y Mancozeb, con un valor estimado de importación CIF de los \$ 13 millones de dólares (USD) según una fuente de datos proporcionada del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación de Guatemala (MAGA) a la autora.

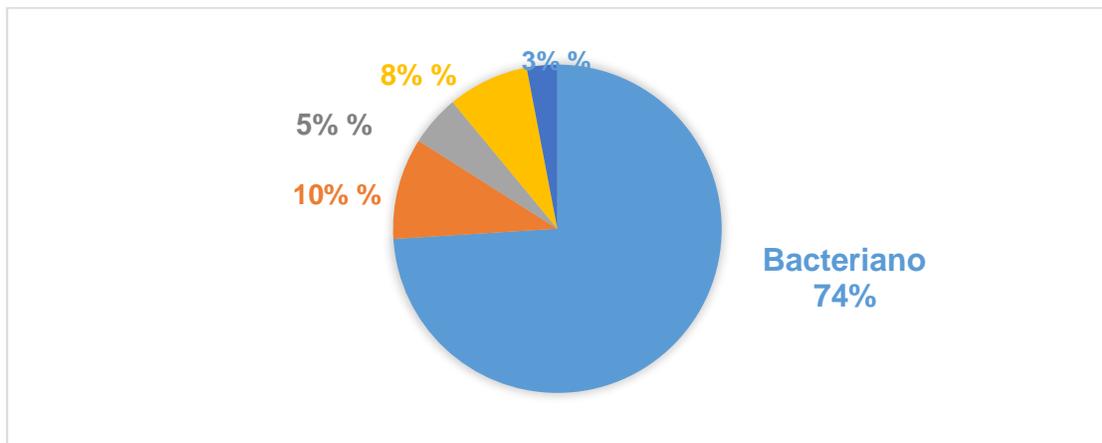
1.6.1. Crecimiento y demanda comercial de los bioplaguicidas

Según el tipo de microorganismos contenido en los plaguicidas biológicos, el mercado global se encuentra dividido en un 74 % plaguicidas microbiológicos bacterianos, 10 % bioplaguicidas fúngicos y un resto del 16 % lo componen

bioplaguicidas virales, a base de depredadores, entre otros como se ilustra en la figura 1. Kabaluk, Svircev y Woo, (2010)

La producción de *Bacillus thuringiensis* (Bt) se coloca como prioridad en la industria de bioplaguicidas, por el hecho de que más del 50 % del mercado de bioplaguicidas está posicionado por productos basados a base de Bt. En 2010 más de 2000 productos se vendían en Estados Unidos, en comparación con solo 60 productos en Unión Europea según datos sobre agentes bioplaguicidas microbianos de Agricultura y alimentación en Canadá. En 2003 la distribución de las ventas del mercado de bioplaguicidas pertenecieron a América del Norte con un 44 %, en segundo lugar, Europa con 20 %, Asia un 13 %, Oceanía 11 % y América Latina con un 9 %. Kabaluk, Svircev y Woo, (2010)

Figura 1. **Composición del mercado global de los bioplaguicidas basado en el tipo de microorganismo**



Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de Kabaluk, Svircev y Woo. (2010). *The use and regulation and regulation of microbial pesticides in representative jurisdictions worldwide.*

Según análisis de estudio de mercado y pronóstico realizados por Markets y Markets (2016) el mercado de bioplaguicidas se valoró en \$ 2,83 billones de dólares en 2016 y se proyecta que alcance arriba de los \$ 6 billones de dólares para 2022, con una tasa anual compuesta de crecimiento (CAGR) de 15 % durante el período de pronóstico. Dentro de las clasificaciones de los bioplaguicidas se espera que los segmentos de bioinsecticidas y biofungicidas dominen el mercado para el 2022.

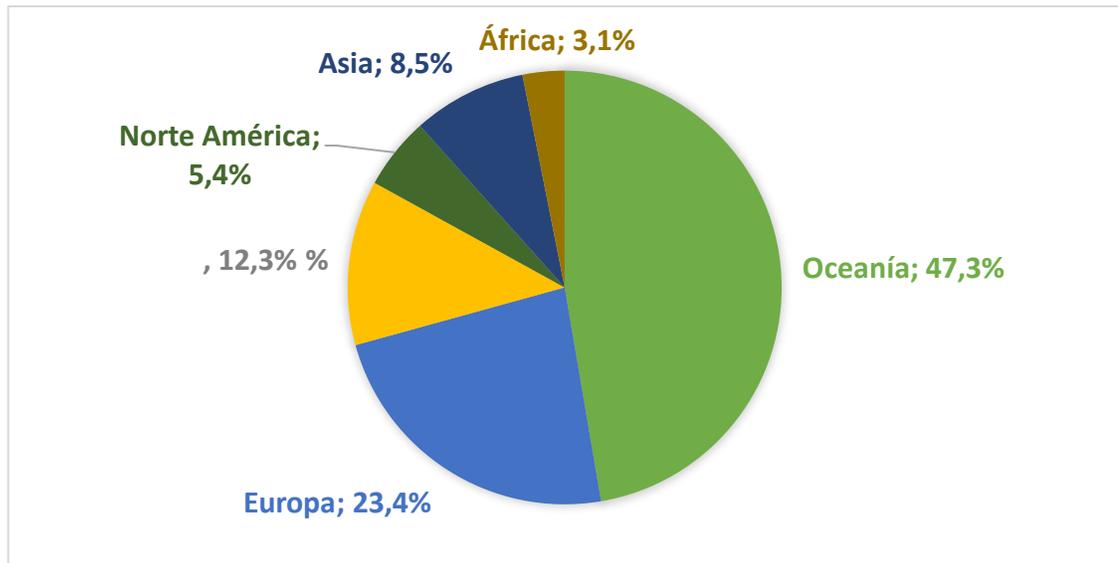
1.7. Normativas orgánicas y de registro

Entre las ventajas del uso de bioplaguicidas está que es posible evaluar su equivalente a una normativa orgánica. Mercados como Estados Unidos, Europa y Japón, tiene sus propias normativas orgánicas vigentes para asegurar la calidad e inocuidad en las importaciones de alimentos. Se define inocuidad como garantía que un alimento no causará daño, no tiene un peligro microbiológico, físico o químico, cuando se da el uso previsto. Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación, (2005)

La certificación orgánica da respaldo a la comercialización de insumos agrícolas, ya que asegura que un agente externo al formulador revisó cuidadosamente la lista de ingredientes del producto, proceso y certifica la equivalencia con las normativas orgánicas vigentes.

Según el informe de la Comisión Interamericana de Agricultura Orgánica 2014 a 2016, los países de América representan 10.2 millones de hectáreas del total de la producción orgánica mundial, Latinoamérica y el caribe tiene 7,1 millones de hectáreas, Estados Unidos y Canadá poseen 3,1 millones como se ilustra en la figura 2. Comisión interamericana de Agricultura orgánica, (2018)

Figura 2. **Distribución de la superficie certificada orgánica global en millones de hectáreas en el 2016**



Fuente: elaboración propia con datos tomados de la Comisión Interamericana De Agricultura Orgánica (2018). *Informe de la Comisión Interamericana de Agricultura Orgánica 2014 – 2018*.

1.7.1. Normativas para certificación orgánica

La National Organic Program (NOP)-USDA es la normativa para Estados Unidos la cual indica, los insumos apropiados para uso en la agricultura orgánica aprobadas dentro del mercado de venta en Estados Unidos. USDA-AMS National Organic Program, (2013)

Para la Unión Europea se cuenta con los Reglamentos UE 834/2007, 889/2008 para revisar la equivalencia de los insumos agrícolas aprobadas para su comercialización en esta región. Comisión de la Unión Europea, (2008)

Para Japón se tienen las normativas de la autoridad de control MAFF que son los que permiten revisar los insumos agrícolas permitidos para su

comercialización como productos orgánicos. Ministerio de Agricultura, Silvicultura e Industrias Pesqueras, (2005)

Uno de los desafíos de la Comisión Interamericana de Agricultura orgánica es la armonización de normas de producción orgánica entre los países miembros, fortalecer las actividades de control de producción orgánica para lograr equivalencia con los principales socios comerciales. Comisión Interamericana de Agricultura Orgánica, (2018)

1.7.2. Registro agrícola

Uno de los requisitos de las autoridades regulatorias para la revisión de registro de bioplaguicidas es evaluar la eficacia, seguridad de los productos y procedimientos para la consideración de riesgos, las políticas de estudios a realizar, el tiempo razonable para la evaluación del registro, los precios del proceso, entre otra documentación legal de cumplimiento obligatorio, según la ilustración de la tabla V Propuesta por Ceballos y Montes (2016).

Tabla VI. **Etapas y estudios para el registro de bioplaguicidas**

Etapa I. Selección del Agente de Control biológico
Selección de la mejor cepa, facilidad de multiplicación, alta virulencia o patogenicidad (esporulación, colonización, parasitismo), amplio espectro de hospederos
Caracterización morfológica, fisiología, bioquímica y molecular
Mecanismo de acción
Etapa II. Multiplicación
Controles de proceso en la producción, materias primas
Formulación o proceso de fermentación
Estabilidad del producto (vida útil, condiciones de envasado , etiquetado y almacenamiento)

Continuación de la tabla VI.

Etapa III. Evaluación de la eficacia del producto
Ensayos de laboratorio
Pruebas o ensayos en controlados en campo
En función del cultivo y la plaga objetivo (depende de condiciones climáticas, agronómicas y rendimientos)
Etapa IV. Evaluación de seguridad
Pruebas toxicológicas
Pruebas ecotoxicológicas
producción de metabolitos y toxinas
Evaluación de riesgo y medidas para fabricación y aplicación
Etapa V. Registro sanitario y autorización de uso
Elaborar expediente conforme a requisitos técnicos de registro, dossier del producto a partir de la información de las etapas anteriores

Fuente: elaboración propia con datos tomados de Ceballos y Nivian. (2016). *Registro sanitario de bioplaguicidas microbianos en América Latina y Cuba. Caso de estudio: Bionemátida cubano Klamic.*

Otra etapa del proceso de registro es la medición de la eficacia directa del producto, tolerancia de los cultivos al producto, compatibilidad con otros productos, efectividad y protección a nuevas plagas y enfermedades, entre otros estudios para confirmar los múltiples mecanismos que se producirían durante y después de su aplicación en campo.

Para un bioplaguicida es importante realizar la etapa de validación para determinar la dosis correcta, adecuada forma de aplicación y recomendaciones de uso, a través de esto se logra obtener mayor confiabilidad en la calidad del producto, además de confirmar ventajas o especificaciones comerciales para el mercado.

La mayoría de los países de Latinoamérica, tienen establecida la base legal para el Registro de plaguicidas microbiológicos, sin embargo, no todos exhiben un nivel de desarrollo elevado. Según Ceballos y Montes (2016), la armonización de los requisitos de registro para proporcionar veracidad en los datos, costos y plazos más adecuados, así como criterios de aprobación y evaluación de los riesgos es recomendado, lo cual daría un mayor alcance para la obtención del registro de estos productos, debido a la diversidad de microorganismos y sus modos de acción.

Anteriormente el registro de los bioplaguicidas era un proceso elevado en costo y tiempo, por ello algunas agencias reguladoras de Estados Unidos y la Unión Europea desarrollaron una armonización de los requisitos que permite el ingreso de nuevos productos al mercado, esto permitió la separación del registro de los bioplaguicidas al de los agroquímicos.

Por ello para la región centroamericana está disponible el Reglamento técnico centroamericano RTCA 65.05.61.11 (2012) sobre bioplaguicidas de uso agrícola, requisitos para su registro, aplica a bioplaguicidas que se puedan reproducir, formular, envasar y comercializar dentro de Centroamérica.

Los requisitos de registro que se establecen dentro de este reglamento son:

1. basados a definir la identidad microbiológica,
2. Generalidades y propiedades del producto terminado,
4. Característica fisicoquímicas,
5. Métodos analíticos (pureza, variabilidad, control de contaminantes, ausencia de patógenos),
6. Aspectos relacionados con la utilidad y la aplicación,
7. Toxicología en base a la U.S. EPA OPPTS 885.4000,
8. Características de los envases para definir presentaciones,
9. Información de seguridad relacionada al producto.

Que Centroamérica cuente con una normativa unificada para el registro de bioplaguicidas se considera un beneficio comercial, ya que cualquier empresa que registre su producto en cualquier país dentro de la región puede gestionar el registro de su producto en otro país de Centroamérica para su exportación y comercialización, ya que los requisitos para la presentación de documentación y el etiquetado estaría estandarizados según la normativa.

2. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se llevó a cabo en una planta de fabricación de productos destinados a la agricultura, se realizó un ejercicio de campo para la fabricación de lotes de producción de un bioplaguicida, a base de microorganismos *Bacillus* spp en formulación líquida. Se tenía como objetivo, realizar un diseño de la planta industrial, que cumpliera con los requisitos operativos y sanitarios para la fabricación de plaguicidas biológicos, analizando la evaluación de la factibilidad técnica y financiera.

2.1. **Para alcanzar el objetivo uno, diagnóstico de la situación en que se encuentra en Guatemala la comercialización de bioplaguicidas se presentan los siguientes resultados**

El análisis fue realizado utilizando una base de datos del Ministerio de agricultura, ganadería y alimentación (MAGA), la cual permitió realizar un diagnóstico de la situación en el mercado para los bioplaguicidas en Guatemala del género *Bacillus* spp, se realizó un análisis de las cifras de importación de Bioplaguicidas (Tabla I), para el período de enero a octubre 2018 y de las cantidades importadas (Tabla II), se hizo un pronóstico por año, obteniendo un total de litros anual 53,031.

Como resultado y basado en los datos anteriores, se estableció la cifra de venta estimada de 6,000 litros anual, como ingresos proyectados, representando en cantidad, una participación de mercado de 11.31 % anual. Esta cifra se utilizó más adelante para el cálculo de la factibilidad financiera, flujos de caja proyectado e índice de rentabilidad.

2.2. Para alcanzar el objetivo dos, determinación de los elementos críticos sanitarios y operativos, se presentan los siguientes resultados

Los elementos críticos sanitarios y operativos fueron determinados, utilizando la lista de verificación para la evaluación de buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica RTCA 11.03.42:07, que contiene todos los requisitos de evaluación a nivel del Ministerio de salud, con la finalidad de asegurar, la eficacia y calidad de los productos, para consultar esta guía se sugiere ver Apéndice 1. Se siguió el criterio establecido de evaluación que contiene la lista de verificación, Los criterios de evaluación según el reglamento son cuatro: crítico, mayor, menor e informativo.

Al tener todos los elementos y el criterio de evaluación, se revisó uno a uno cada sección de la lista, se dejó marcado la casilla del cumplimiento del criterio según como lo establece el reglamento, se dejaron como no aplica (NA) aquellos puntos dirigidos directamente a fármacos o que salían fuera del proceso de fabricación de Bioplaguicidas.

Teniendo marcado cada elemento de la evaluación, se identificó con todos los aspectos de cumplimiento junto con su nivel de especificación y funcionalidad, como se requiere para cumplir la evaluación por cada sección, esto sirvió de guía al momento de definir los requisitos necesarios para la fabricación de la planta, requisitos de agua, documentación, aire, calidad del producto e infraestructura paredes, techos, puertas para el diseño posterior. Importante hay que mencionar que este reglamento indicaba que para autorizar la apertura y el funcionamiento de laboratorios fabricantes se debe cumplir con un 100 % de los criterios críticos y con un 80 % de los criterios mayores y menores.

2.3. Estudio de campo

Se calculó el tamaño de la muestra aleatoria, dado al tipo de estudio, con la fórmula estadística para experimentos y pruebas piloto, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$n = \bar{p} (1 - \bar{p}) \left(\frac{Z_{\alpha/2}}{E} \right)^2$$
$$n = 0.5 (1 - 0.5) \left(\frac{1.96}{0.05} \right)^2 \Rightarrow 384.16 \text{ litros de producción}$$

Debido a la disponibilidad de la empresa, se realizaron 8 lotes de producción, en total se produjeron 4,405 litros del producto que se identificó como bioplaguicida activado. Dentro de la fabricación se estimó la capacidad de producción la cual fue de 800 litros por 72 horas.

Por cada lote se calculó el porcentaje de utilización y el porcentaje de eficiencia. El porcentaje de utilización siendo la producción por lote entre la capacidad de diseño y el porcentaje de eficiencia, siendo la producción real entre la capacidad efectiva. Para el porcentaje de utilización, se obtuvo un promedio para el total de lotes de 53 % y para el porcentaje de eficiencia se obtuvo un 100 % como promedio (Tabla III).

Con respecto a los valores obtenidos de concentración del producto, se analizó por crecimiento en medio de cultivo por diluciones seriadas y se reportó en unidades formadoras de colonia (UFC) por mililitro, se identificó que en los primeros lotes de producción la concentración fue más baja y en los últimos lotes de producción incremento, debido a ajustes del proceso como temperatura y agitación. Se realizó un gráfico de control, histograma y gráfico de normalidad, sobre estos datos para demostrar su control estadístico.

2.4. Para alcanzar el objetivo tres, factibilidad técnica y económica de la planta, se presentan los siguientes resultados

Con los 8 lotes producidos de Bioplaguicida activado, se realizó la estimación financiera del costo por litro, para ello se calculó: costo de mano de obra, costo de energía eléctrica y costo de materiales. Se estimó el costo de mano de obra por litro el cual fue de Q. 1.51 por litro y el costo de energía eléctrica Q. 0.48/Litro (apéndice 3 y 4). Se calculó el Costo total, el cual dividido por el volumen producido por lote, se obtuvo el costo por litro, el costo promedio por litro fue de Q. 10.42 quetzales.

La suma de las cotizaciones de la planta fue en total de Q. 1,500,000.00, cumpliendo las características principalmente de Infraestructura, agua y aire que se necesitan para el funcionamiento (apéndice 5).

La suma de las cotizaciones nos dio el financiamiento inicial necesario, para consideración del flujo de caja proyectado a tres años, la inversión de Q. 1,500,000 vendrá de un préstamo para fines de evaluación de la rentabilidad del proyecto, utilizando la referencia de una tasa de interés activa de mercado del 13.62 %, según la superintendencia de bancos (SIB) a julio de 2019 para el Banco de América Central (BAC).

Se calculó la TIR que fue de 227 %, la diferencia o disponibilidad acumulada que nos dio el VAN con una cifra de Q. 2,889,772.27, al finalizar los tres años proyectados y una relación beneficio costo de 3.96. VAN y TIR al ser mayores que 0 se aceptan y relación beneficio costo al ser mayor que 1 se acepta financieramente los resultados que se obtuvieron, para la factibilidad económica del proyecto, estos valores se muestran en la tabla VI.

3. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

La última fase de la investigación consistió en análisis de información obtenida durante los meses anteriores, se realizó un diagnóstico de mercado, a través de la tabulación de las cifras de importación al país en el período enero a octubre 2018, de los bioplaguicidas únicamente que contenían en su ingrediente activo *Bacillus spp.* Luego se revisaron requisitos de cumplimiento según el proceso de la guía del reglamento técnico centroamericano de Buenas prácticas de manufactura en la industria Farmacéutica y normativas internacionales. También se analizó la factibilidad financiera y técnica con estimación de variables de proceso y costos. Por último, se diseñó la planta que se adapta a los flujos de trabajo y la distribución de las salas según su categorización por el tipo de trabajo y sus flujos de aire.

3.1. Diagnóstico de la situación en que se encuentra en Guatemala la comercialización de bioplaguicidas

El análisis realizado a una base de datos del Ministerio de agricultura, ganadería y alimentación (MAGA) permitió realizar un diagnóstico de la situación en el mercado para los Bioplaguicidas en Guatemala, donde se realizó un análisis de las cifras de importación de Bioplaguicidas, únicamente del género *Bacillus spp* en formulación sólida y líquida, para el período de enero a octubre 2018, se tiene un valor CIF total de Q. 5,167,634.07, este valor CIF representa precio de compra facturado al importador. Para ese período las cinco especies del género *Bacillus* de mayor importación, fueron la especie *Bacillus subtilis* en primer lugar, con Q. 2,228,812.28, en segundo lugar, la importación de *Bacillus thuringiensis* con Q. 2,036,906.51, le sigue *Bacillus pumilus* con Q. 484,926.86 (tabla VII).

Tabla VII. **Importación de Bioplaguicidas del género *Bacillus* spp de enero a octubre 2018**

Ingrediente activo	Suma Valor CIF (\$)	Suma Valor CIF (Q)
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	\$ 54,537.14 Q	416,790.86
<i>Bacillus methylotrophicus</i>	\$ 26.40 Q	197.56
<i>Bacillus pumilus</i>	\$ 65,627.97 Q	484,926.86
<i>Bacillus subtilis</i>	\$ 298,856.69 Q	2,228,812.28
<i>Bacillus thuringiensis</i>	\$ 272,054.34 Q	2,036,906.51
Valor total	\$ 691,102.54 Q	5,167,634.07

Fuente: elaboración propia, con base en datos obtenidos del Ministerio de agricultura, ganadería y alimentación (MAGA).

Se hizo una revisión por tipo de formulación, en el mismo período de 10 meses los Bioplaguicidas sólidos representan un valor CIF en cifras de Q. 2,885,823.29, la formulación líquida representó Q. 2,281,810.78, un 55 % para los sólidos y 45 % para la formulación líquida respectivamente, sobre los valores totales de importación.

Haciendo una revisión por cantidad importada, las cantidades que representaron las cifras en quetzales anteriores para los Bioplaguicidas por tipo de formulación sólido fueron 13,445 Kilogramos, y para los líquidos 44,192.50 litros en total.

Tabla VIII. **Cantidades y suma de valor CIF (Q) por tipo de formulación de Bioplaguicidas del género *Bacillus spp* de enero a octubre 2018**

Formulación	Cantidad	Suma valor CIF (Q.)
Sólidos	13,445.0	Q. 2,885,823.29
Líquidos	44,192.5	Q. 2,281,810.78

Fuente: elaboración propia, con base en datos obtenidos del Ministerio de agricultura, ganadería y alimentación (MAGA).

A partir de la cantidad conocida de Bioplaguicidas en formulación líquida, se hizo un pronóstico por año, con el mismo comportamiento mensual, obtenidos un total de litros anual 53,031. Se estableció comercializar un total de 6,000 litros anual, representando en cantidad, una participación de mercado de 11.31 % anual. Esta cifra se utilizó más adelante en esta investigación para el cálculo de la factibilidad financiera, flujos de caja proyectado e índice de rentabilidad.

Estos valores demostraron, un mercado donde la importación de Bioplaguicidas es de alrededor de medio millón de quetzales por mes, valores facturados al importador en Guatemala, según las cifras revisadas anteriormente (tabla VIII). El precio de venta en el mercado de los Bioplaguicidas va alrededor de los Q. 100 a Q. 200 por litro, según las investigaciones realizadas.

3.2. Determinación de los elementos críticos sanitarios y operativos para la planta industrial de bioplaguicidas

Los elementos críticos sanitarios y operativos fueron determinados, utilizando la lista de verificación para la evaluación de buenas prácticas de

manufactura para la industria farmacéutica RTCA 11.03.42:07, que contiene todos los requisitos de evaluación a nivel del Ministerio de salud, como se mencionó al inicio de esta investigación, se tiene una similitud en el proceso entre los bioplaguicidas y los productos farmacéuticos con la finalidad de asegurar, la eficacia y calidad de los productos, para consultar esta guía se sugiere ver apéndice 1.

En esta guía se detallaron los elementos y líneas de las buenas prácticas de los procedimientos involucrados en la manufactura de productos. Se siguió el criterio establecido de evaluación que contiene la lista de verificación, el cual va dirigido a identificar el riesgo potencial que existe a cada etapa del proceso de fabricación, en relación con la calidad del producto y la seguridad del trabajador. Los criterios de evaluación según el reglamento son cuatro: crítico, mayor, menor e informativo.

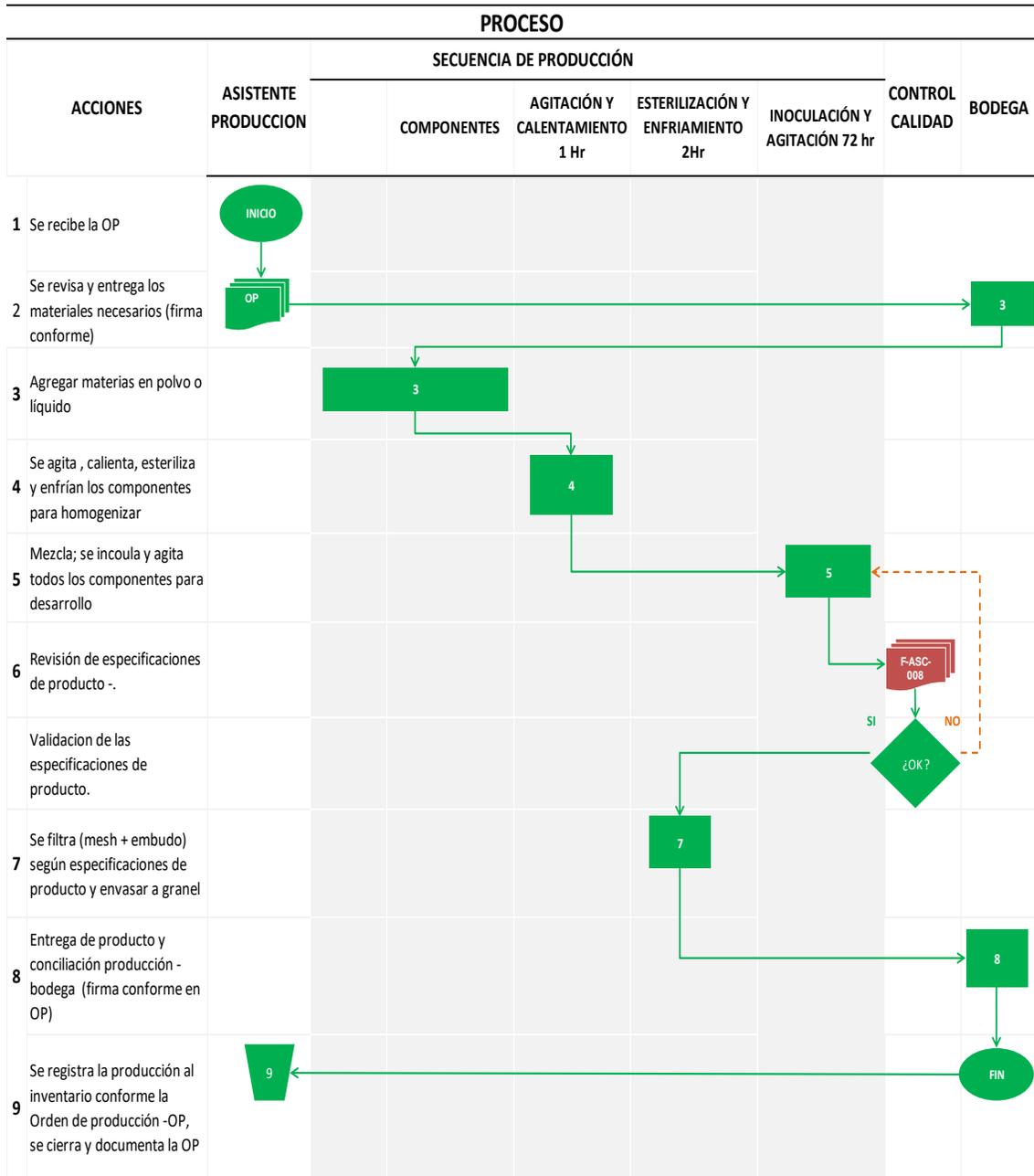
Ya teniendo todos los elementos y el criterio de evaluación, se revisó uno a uno cada sección de la lista se dejó marcado la casilla del cumplimiento del criterio según como lo establece el reglamento, únicamente se dejaron como no aplica (NA) aquellos puntos dirigidos directamente a fármacos o que salían fuera del proceso de fabricación de Bioplaguicidas.

Teniendo marcado cada elemento de la evaluación, se identificó con todos los aspectos de cumplimiento junto con su nivel de especificación y funcionalidad, como se requiere para cumplir la evaluación por cada sección, esto sirvió de guía al momento de definir los requisitos necesarios para la fabricación de la planta, requisitos de agua, documentación, aire, calidad del producto e infraestructura paredes, techos, puertas para el diseño posterior. Importante mencionar que este reglamento indicaba que para autorizar la apertura y el funcionamiento de

laboratorios fabricantes se debe cumplir con un 100 % de los criterios críticos y con un 80 % de los criterios mayores y menores.

Se realizó también, un diagrama de flujo del proceso de fabricación, con el objetivo de definir las áreas de trabajo, comprender el proceso y definir las necesidades para el diseño.

Figura 3. Diagrama de flujo para la producción del bioplaguicida



Fuente: elaboración propia, empleando Visio 2019.

Se identificó que el proceso total está conformado por 9 acciones y 4 secuencias de producción en total, de inicio a fin, se tiene: agregar componentes o materias primas, procesos de agitación/calentamiento, esterilización/enfriamiento e inoculación/agitación. También hay pasos de actividades que requieren control de calidad y de almacenamiento o bodega. Se obtuvo que el proceso completo tiene una duración de 72 horas por lote de producción.

En el flujo de proceso ingresaron materias primas, mano de obra y energía eléctrica. Las salidas fueron el producto terminado. El listado maestro de producción se completó durante la producción con las firmas del responsable de bodega, producción y control de calidad.

Del departamento de control de calidad, se identificó una acción de revisión del producto semiterminado, para definir si cumple con las especificaciones y requisitos de calidad necesarios para el envasado y salida a bodega.

Para definir las características de cumplimiento de agua, se consultó requisitos basados en normativas internacionales, la Farmacopea de Estados Unidos, para agua estéril, donde se establecen valores de pruebas específicas para esta calidad de agua sobre sólidos totales, ausencia de endotoxinas y conductividad eléctrica. Principalmente asegurar la ausencia de endotoxinas, prevendrá el crecimiento de microorganismos contaminantes cuando se utilice para la formulación.

Dentro de la fabricación se estimó la capacidad de producción según los biorreactores disponibles, se contaban con dos, uno con capacidad de diseño de producción de 200 LT y otro con capacidad de 600 Litros, para producir con una capacidad de producción total de 800 litros por 72 horas, el tiempo es el necesario

para lograr el crecimiento de los microorganismos, desde un inóculo inicial hasta el desarrollo en el medio de crecimiento en el biorreactor. El tiempo no estuvo en función del volumen producido, sino del tiempo necesario para el desarrollo y obtención de la concentración requerida para el producto final.

Se realizaron 8 lotes de producción, en total se produjeron 4,405 litros del producto que se identificó como Bioplaguicida activado. Por cada lote se calculó el porcentaje de utilización y el porcentaje de eficiencia. El porcentaje de utilización siendo la producción por lote entre la capacidad de diseño y el porcentaje de eficiencia siendo la producción real entre la capacidad efectiva. Para el porcentaje de utilización, se obtuvo un promedio para el total de lotes de 53 % y para el porcentaje de eficiencia se obtuvo un 100 % como promedio (tabla IX).

Tabla IX. **Análisis de variables de capacidad de proceso**

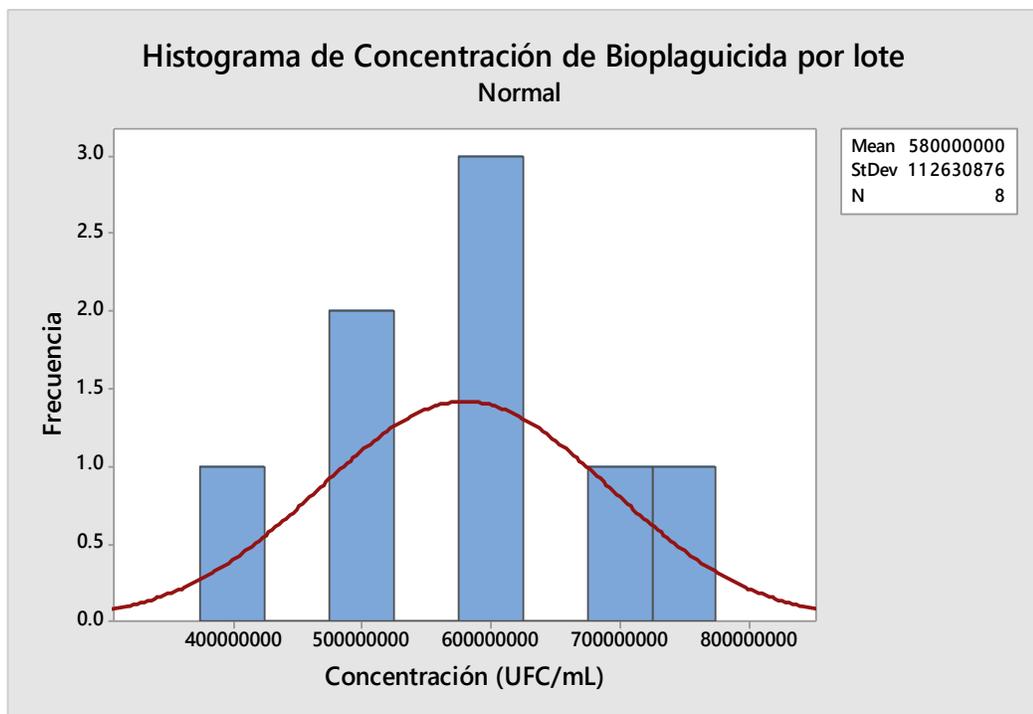
Descripción de artículo	Cantidad UM (L)	Capacidad de producción (800LT/ 3 días)	Tiempo de producción (días)	Concentración del producto (UFC/ mL)	Porcentaje de utilización	Porcentaje de eficiencia
Bioplaguicida activado	200	11.11 L/h	3	400000000	25	100
Bioplaguicida activado	800	11.11 L/h	3	480000000	100	100
Bioplaguicida activado	280	11.11 L/h	3	590000000	35	100
Bioplaguicida activado	275	11.11 L/h	3	510000000	34	100
Bioplaguicida activado	250	11.11 L/h	3	600000000	31	100
Bioplaguicida activado	1000	11.11 L/h	6	620000000	62	100
Bioplaguicida activado	600	11.11 L/h	3	710000000	75	100
Bioplaguicida activado	1000	11.11 L/h	6	730000000	62	100
Sumatoria	4405		Promedios	580000000	53	

Fuente: elaboración propia.

Con respecto a los valores obtenidos de concentración del producto, se analizó por crecimiento en medio de cultivo por diluciones seriadas y se reportó en unidades formadoras de colonia (UFC) por mililitro, se identificó que en los primeros lotes de producción la concentración fue más baja y en los últimos lotes de producción incremento, debido a ajustes del proceso como temperatura y agitación.

Se obtuvo que la media fue de 5.8×10^8 UFC/mL, con una desviación de 1.12×10^8 UFC/mL, un total de 8 muestras analizadas, 1 muestra por cada lote de producción. En la siguiente gráfica se muestra el histograma con curva normal de la concentración del producto, realizado con el software Minitab 17.

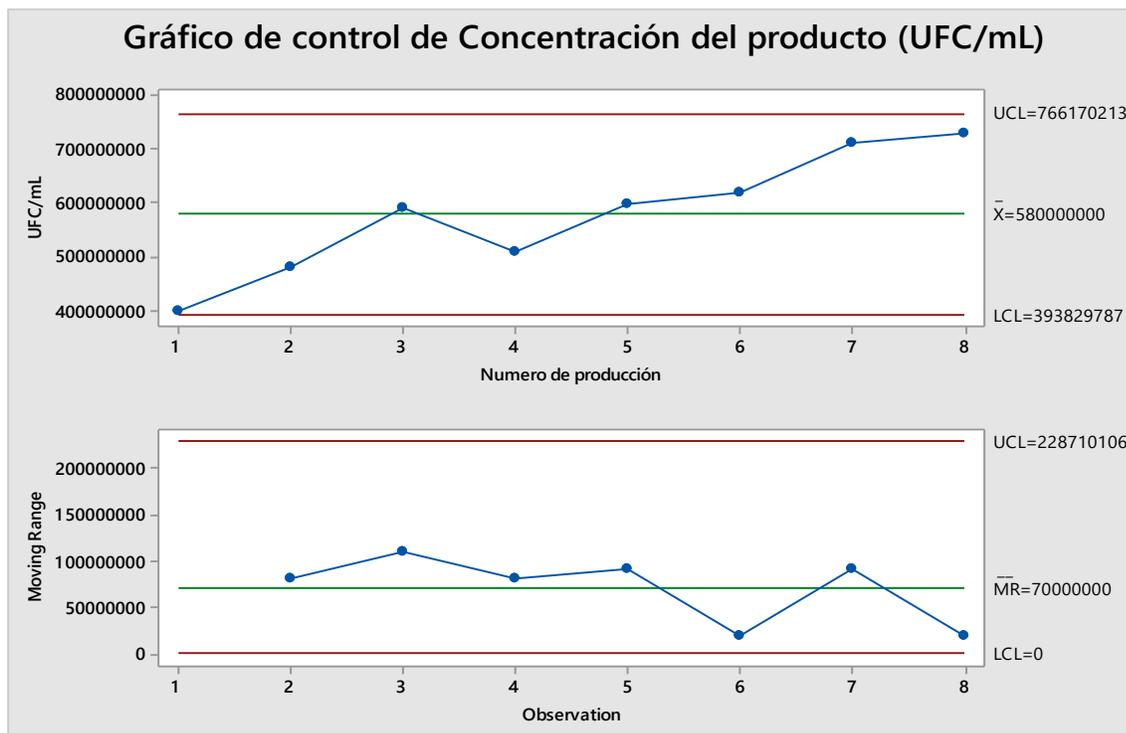
Figura 4. **Curva normal de concentración de producto (UFC/mL)**



Fuente: elaboración propia, empleando Minitab 17.

Para identificar el comportamiento de los datos de la concentración se realizó un gráfico de control, y si los datos tienen comportamiento estadístico, a partir de la media, colocándolo a tres desviaciones estándar, el proceso fue estable con los valores obtenidos de concentración, como se puede ver en la gráfica II. El lote 3 y el lote 5 muy cercanos a la media y se ve un comportamiento ascendente de menor a mayor lote de producción. El límite superior de control a tres desviaciones por arriba de la media que fue de 7.6×10^8 UFC/mL y el límite inferior a tres desviaciones por debajo fue de 3.9×10^8 UFC/mL. Se graficó también la media móvil que fue de 7×10^7 UFC/mL

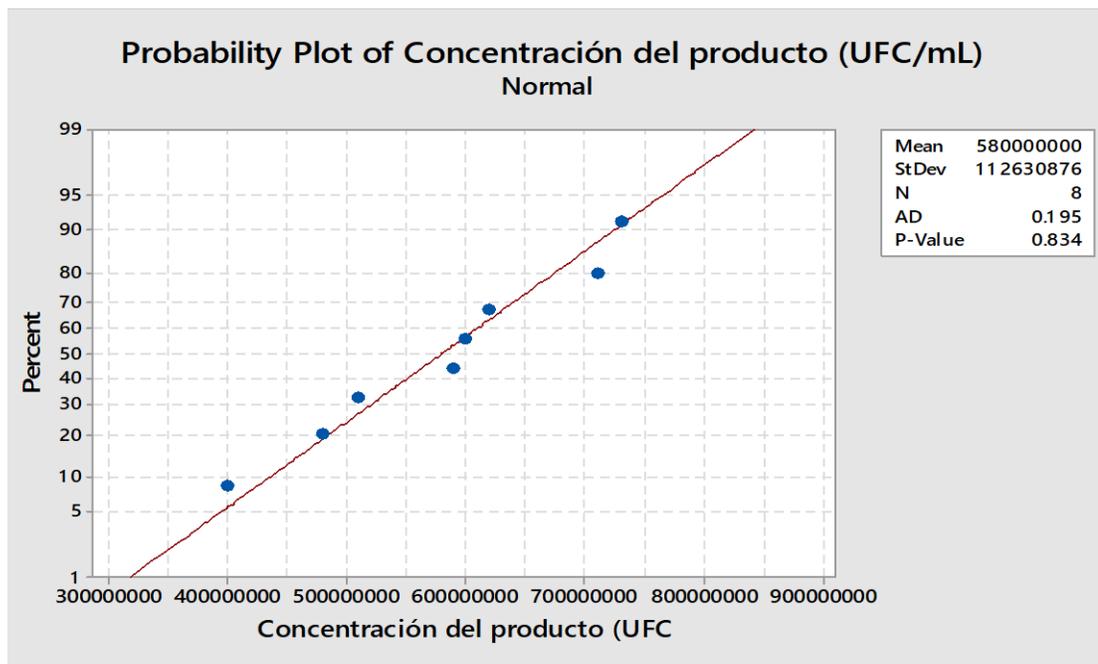
Figura 5. **Gráfico de control de concentración de producto (UFC/mL)**



Fuente: elaboración propia, empleando Minitab 17.

Se calculó el valor de p para los resultados de concentración del producto, a través de un gráfico de probabilidad, donde valor p fue de 0.834.

Figura 6. **Gráfico de probabilidad de concentración de producto (UFC/mL)**



Fuente: elaboración propia, empleando Minitab 17.

3.3. **Resultados de la factibilidad técnica y económica de la planta de formulación de bioplaguicidas**

Con los ocho lotes producidos de Bioplaguicida activado, se realizó la estimación financiera del costo por litro, para ello se calculó: costo de mano de obra, costo de energía eléctrica y costo de materiales. Previamente se estimó el costo de mano de obra por litro el cual fue de Q. 1.51 por litro y el costo de energía eléctrica Q. 0.48/Litro, para conocer cómo se calcularon estos costos por litro se

sugiere revisar el apéndice 3. Luego se obtuvo el costo de mano de obra y el costo de energía eléctrica multiplicando por el volumen producido para cada lote (Tabla IV). El Costo total fue la suma de los tres costos, el cual dividido por el volumen producido nos dio el costo por litro, el costo promedio por litro fue de Q. 10.42 quetzales, con una desviación estándar de 0.4437. Se realizó una inversión en total por el costo de materiales de Q. 36,583.66, costo de mano de obra Q. 6,651.55 y costo de energía eléctrica de Q. 2,115.81. La suma total de la inversión en la producción de los 8 lotes fue de Q. 45,351.03.

La suma de todas las cotizaciones para la realización del diseño de la planta fue de Q. 1,500,000.00, cumpliendo los requisitos operativos sanitarios y los técnicos que se necesitan para el funcionamiento adecuado, con las características principalmente de infraestructura, agua y aire, para trabajar correctamente.

Tabla X. **Estimación de inversión**

Concepto	Costo (Q)	
Infraestructura	Q	1,042,350.00
Sistema de agua	Q	350,000.00
Sistema de aire	Q	107,650.00
Total de inversión	Q	1,500,000.00
Total de inversión para mantenimiento inicial	Q	15,000.00
Total inversión primer año	Q	1,515,000.00

Fuente: elaboración propia con montos obtenidos a partir de las cotizaciones de mercado.

Los flujos de caja proyectados se realizaron en base a los valores cotizados de infraestructura, agua y calidad de aire, que son en su mayoría los factores

más importantes para el cumplimiento en tema de requisitos sanitarios. La infraestructura abarca las condiciones que deben tener los pisos, paredes, techos, lámparas, con curvas sanitarias y recubrimiento epóxico. La suma de las cotizaciones nos dio el financiamiento inicial necesario, para consideración del flujo de caja proyectado a tres años, la inversión de Q. 1,500,000 vendrá de un préstamo para fines de evaluación de la rentabilidad del proyecto, utilizando la referencia de una tasa de interés activa de mercado del 13.62 %, según la superintendencia de bancos (SIB) a julio de 2019 para el Banco de América Central (BAC).

Tabla XI. **Estimación económica del proyecto**

Descripción de artículo	Cantidad UM (L)	Costo Materiales	Costo Mano Obra	Costo Energía Eléctrica	Costo total	Costo por litro
Bioplaguicida activado	200	Q 1,901.07	Q 302.00	Q 96.06	Q 2,299.13	Q 11.50
Bioplaguicida activado	800	Q 6,680.72	Q 1,208.00	Q 384.26	Q 8,272.98	Q 10.34
Bioplaguicida activado	280	Q 2,338.25	Q 422.80	Q 134.49	Q 2,895.54	Q 10.34
Bioplaguicida activado	275	Q 2,292.55	Q 415.25	Q 132.09	Q 2,839.89	Q 10.33
Bioplaguicida activado	250	Q 2,084.06	Q 377.50	Q 120.08	Q 2,581.64	Q 10.33
Bioplaguicida activado	1000	Q 8,152.61	Q 1,510.00	Q 480.32	Q 10,142.93	Q 10.14
Bioplaguicida activado	600	Q 4,886.42	Q 906.00	Q 288.19	Q 6,080.61	Q 10.13
Bioplaguicida activado	1000	Q 8,247.97	Q 1,510.00	Q 480.32	Q 10,238.29	Q 10.24
SUMATORIA	4,405.00	Q36,583.66	Q 6,651.55	Q 2,115.81	Q 45,351.03	

Fuente: elaboración propia.

Se colocó como supuesto ventas equivalentes a Q. 600,000 anuales para los 3 años, este valor fue tomado de un 10 % de participación en el mercado

sobre las cifras de importación al país de Bioplaguicidas del generó Bacillus spp en formulación líquida. Estableciendo un precio de venta de Q. 100.00 Litro, se tendría un volumen proyectado de 6,000 Litros anuales. Sobre este volumen se calculó, mano de obra Q. 1.51/L, energía eléctrica Q. 0.48/L y costo de materiales, conociendo los costos por litro de obtenidos en la tabla IV. Se estimó también un rubro para mantenimiento de equipos para cada uno de los tres años. Para los años 2 y 3, se calculó la disponibilidad acumulada que era la resta entre los ingresos menos lo egresos, este saldo era trasladado al siguiente. La inversión para final se cubre y se obtuvo una disponibilidad acumulada de final de Q. 813,951.86, como se muestra en la tabla XI.

Tabla XII. **Flujo de caja proyectado a tres años**

FLUJO DE CAJA					
CONCEPTO	%	1er. Año	2o. Año	3er. Año	
I. FUENTES					
saldo de caja			Q 1,777,983.95	Q2,045,967.91	
Financiamiento		Q 1,500,000.00			
aporte accionista		Q -	Q -	Q -	
venta productos		Q 600,000.00	Q 600,000.00	Q 600,000.00	
TOTAL FUENTES		Q 2,100,000.00	Q 2,377,983.95	Q2,645,967.91	
II. USOS					
Materiales		Q 50,568.43	Q 50,568.43	Q 50,568.43	
Energía Eléctrica		Q 3,842.56	Q 3,842.56	Q 3,842.56	
Mano de obra directa		Q 48,305.05	Q 48,305.05	Q 48,305.05	
Mantenimiento de equipos		Q 15,000.00	Q 25,000.00	Q 25,000.00	
servicio de deuda					
a) principal				Q1,500,000.00	
b) intereses 13.62 % (1)	13.6 %	Q 204,300.00	Q 204,300.00	Q 204,300.00	
TOTAL USOS		Q 322,016.05	Q 332,016.05	Q1,832,016.05	
DISPONIBILIDAD ACUMULADA		Q 1,777,983.95	Q 2,045,967.91	Q 813,951.86	

(1) tasa activa de mercado Julio/2019.

Fuente: elaboración propia, con base en SIB Guatemala (BAC).

Se calculó el valor actual neto (VAN) y la tasa interna de retorno (TIR), a partir de los datos del flujo de caja anteriores. La TIR que fue de 144 %, la diferencia o disponibilidad acumulada que nos dio el VAN con una cifra de

Q. 3,704,630.27, al finalizar los tres años proyectados y una relación beneficio costo (R B/C) de 3.07. VAN y TIR al ser mayores que 0 se aceptan y relación beneficio costo al ser mayor que 1 se acepta financieramente los resultados que se obtuvieron, para la factibilidad económica del proyecto, estos valores se muestran en la tabla XIII.

Tabla XIII. **Cálculo de la rentabilidad del proyectado a tres años**

INDICE DE RENTABILIDAD						
CONCEPTO	%		1er. Año	2o. Año	3er. Año	
ingresos (fuentes)			Q 2.100.000,00	Q 2.377.983,95	Q 2.645.967,91	
egresos (usos)			Q 322.016,05	Q 332.016,05	Q 1.832.016,05	
diferencia (disponibilidad acumulada)	Q	-	Q 1.777.983,95	Q 2.045.967,91	Q 813.951,86	
Tasa interna de retorno (TIR)						144%
factor de actualización: 13.62% (1)	13,6	100%	88%	77%	68%	
ingresos (fuentes)	Q	-	Q 1.848.266,15	Q 1.842.041,24	Q 1.803.932,23	Q 5.494.239,62
egresos (usos)	Q	-	Q 283.414,93	Q 257.187,29	Q 1.249.007,13	Q 1.789.609,36
diferencia (disponibilidad acumulada)	Q	-	Q 1.564.851,22	Q 1.584.853,95	Q 554.925,10	Q 3.704.630,27
Valor actual neto (VAN)	Q		3.704.630,27			
Relacion beneficio costo (R B/C)			3,07			
(1) tasa activa promedio (oct/2019) fuente: SIB Guatemala (BAC)						

(1) tasa activa de mercado Julio/2019.

Fuente: elaboración propia, con base en SIB Guatemala (BAC).

3.4. Diseño de la planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola

Por último, se diseñó el modelo de la planta industrial de bioplaguicidas, como se presenta en la figura 1, que cumple con las requisitos sanitarios y operativos. Las áreas de trabajo se clasificaron en tipo C, B, A. Dentro del diseño de la planta se dejó por separado el ingreso de materia prima y los ingresos de personal al área.

Al ingreso de la planta se dejó, áreas de ducha y vestidores para uso del personal, luego se continuo con un área de bodega de materia prima junto con

su área de pesaje, estas áreas se clasificaron como tipo de áreas grado C. Para ingresar separar las áreas C de las B, se dejó una esclusa, donde el personal podrá ingresar, a las áreas tipo B, las cuales serán las áreas de investigación, áreas de preparación, lavado y autoclave, consideradas al fondo del plano.

Las áreas tipo A, se diseñaron con una separación del tipo B por medio de esclusas independientes, para el personal y otra para las materias primas, que ingresarán al área de producción, las áreas tipo A; se considera tres salas y un pasillo donde circulara el personal y la materia prima, las áreas de trabajo serán área de siembra, área de producción y área de llenado. Para que se pudiera realizar el ingreso de personal al área de fabricación este deberá pasar por un pre-vestidor, luego a un vestidor y luego por una esclusa de personal, la forma de ingreso a las áreas tipo A, quedo a manera que el personal utilice equipo de protección estéril para trabajar en el área. Las esclusas quedaron de manera que deben contar con diferenciales de presión que impidan las salidas de contaminantes a las áreas adyacentes, de un área A a un área B y de una B a una C.

Entre el área de siembra y el área de producción, se dejó un buzón para el traslado del inóculo al área de fabricación del ingrediente activo, y otro buzón más para la salida de material, entre el pasillo de área tipo A y el pasillo de área B. El tipo de aire para las áreas tipo A se consideraron con filtros HEPA, para el tipo B con filtros de polvos.

Las áreas consideradas de la planta se adaptaron al tipo de proceso de fabricación de bioplaguicidas, se realizó un diseño únicamente para una sala de producción considerando que el alcance del proyecto es la fabricación de bioplaguicida de un microorganismo de un solo género y en formulación líquida.

Las áreas tipo B y C son complementarias y necesarias para el desarrollo del proceso.

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

4.1. Propuesta de diseño de la planta

Se realizó la propuesta de diseño de la planta industrial de bioplaguicidas, utilizando el programa AutoCAD, tomando los requisitos sanitarios y operativos del RTCA 11.03.42:07 de buenas prácticas de la industria farmacéutica, y el diagrama de flujo del proceso de fabricación de bioplaguicidas líquidos. Las áreas de trabajo se clasificaron en tipo C, B, A, según la clasificación del grado de monitoreo microbiológico de ambiente, que establece el número máximo de microorganismos viables permitidos en el área, como se detalla en la figura 9.

El área disponible para el diseño en la empresa fue de 7.53 metros de ancho y 23.84 metros de largo, por lo que se dispuso de un área total de 179.51 metros cuadrados, para el diseño de la planta de fabricación. Se realizó el diseño, únicamente para una sala de producción, considerando que el alcance del proyecto es la fabricación de bioplaguicida de un microorganismo de un solo género y en formulación líquida.

4.1.1. Áreas de trabajo

Las áreas para la realización del proceso de fabricación de bioplaguicidas, se identificaron a través del diagrama de flujo. Según el grado de clasificación, las áreas tipo A que iban relacionadas directamente en la producción, se clasificaron 3: área de siembra, producción y llenado. Las áreas tipo B y C se definieron como complementarias y necesarias para el desarrollo del proceso, pero no directamente relacionadas a la producción, en ellas se definieron 4, las

cuales fueron: área de investigación, preparación, esterilización, lavado. Y para las áreas grado C, se definieron 2: área de pesaje y Bodega materia prima, Producto terminado. El resumen de las áreas incluyendo pasillos y vestidores, se detalló en la tabla VI, con una breve descripción de las actividades o usos previstos de cada una.

Tabla XIV. **Áreas de trabajo necesarias para el proceso de fabricación de bioplaguicidas**

Grado	Áreas	Descripción
A	Área de Producción	Se realiza la formulación del producto
	Área de llenado	Se realiza el llenado del producto
	Área de Siembra	Se realiza la preparación del inóculo
	Pasillo A	Para el traslado entre áreas grado A
B	Área de investigación	Área de trabajo
	Área de Preparación	Área de preparación de las materias primas y medios de cultivo
	Área de lavado	Lavado de cristalería y materiales
	Área de autoclave	Área para esterilización por calor húmedo
	Pre vestidor y vestidor B	Área de cambio para ingreso a sala grado A
	Pasillo B	Para el traslado entre áreas grado B
C	Bodega Materia prima, Producto terminado	Almacenamiento de materias primas y producto terminado
	Área de pesaje	Área para ubicación de básculas
	Ducha y vestidor C	Área de cambio para ingreso a la planta
	Pasillo C	Para el traslado entre áreas grado C

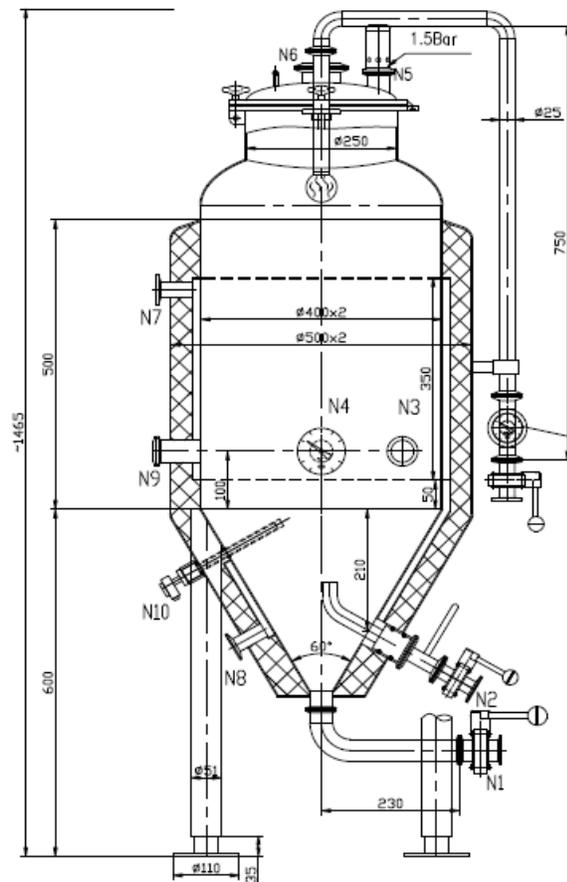
Fuente: elaboración propia.

4.1.1.1. Área de producción y llenado

Según revisión y referencia del Anexo A, del reglamento técnico centroamericano RTCA 11.03.42:07, fabricación y llenado de productos farmacéuticos estériles. La producción y llenado se diseñó en ambientes grado A con entorno grado B, dado a que el producto en estas áreas estará expuesto al

ambiente, además que en estas áreas se utilizan materiales estériles. Como el alcance de esta investigación fue a productos líquidos, en el área de producción se colocaron únicamente los biorreactores, en los cuales se realiza la fermentación del producto con un modo de cultivo discontinuo o por lote.

Figura 7. **Biorreactor industrial para la producción de bioplaguicidas**



Fuente: Hangzhou Zhengjiu Machinery Manufacturing Co., LTd. (2019). *50L Fermenter Drawing name.*

Para la producción en los biorreactores se plasmó el uso de tanques de acero inoxidable cilíndricos, con capacidad de contener el volumen requerido. El

diseño fue orientado a mantener las condiciones de proceso de pH, temperatura, velocidad de agitación para mantener el oxígeno y asepsia en la mezcla del producto. El diseño propuesto en la figura 3, cumplió con las características de trabajo y dispuso de sensores, controlador de temperatura a través de un intercambiador de calor tipo chaqueta, para mantener la temperatura constante, velocidad de agitación y un sistema de control para el funcionamiento durante el tiempo de producción por lote o tiempo de retención.

El diseño del biorreactor fue orientado a distribuir las células del microorganismo en todo el volumen del cultivo, mantener la temperatura constante y homogénea, evitar la floculación o sedimentación, disolución del oxígeno en la mezcla, mantener un sistema aséptico y un cultivo puro. Y a la vez maximizar el rendimiento de la producción, reducir los costos de energía eléctrica y obtener la mayor concentración posible final. En el trabajo de campo, se dispuso de dos tanques con potencia de motor de 7.5 HP. La producción se hizo con un modo de cultivo discontinuo, donde toda la carga del cultivo se colocó dentro del tanque y se dejó por un tiempo de retención de 72 horas.

Las actividades en las áreas de producción grado A, se realizan bajo control, reduciéndose al mínimo, principalmente en la fabricación, utilizando también movimientos de personal con un flujo que impida la descarga en el área de trabajo de microorganismos contaminantes, ingresando al área únicamente los materiales que serán de útiles e indispensables para el proceso, cuidando su manejo para evitar cualquier contaminación.

Para la limpieza de los tanques o biorreactores, se hace con detergentes sin residuos y desinfectantes para limpieza y recirculación del tanque de llenado.

El área de llenado es donde el producto se colecta y envasa en recipientes como toneles de acero inoxidable, utilizando una bomba de doble diafragma ZIP para la circulación y bombeo del producto líquido con viscosidad y densidad similar a la del agua.

4.1.1.2. Área de siembra

El área de siembra es donde se preparó el inóculo inicial para aplicarlo como carga en los biorreactores. Esta área consiste de campana de flujo laminar, incubadoras, mesas de trabajo en acero inoxidable y refrigerador, para el resguardo de las cepas conservadas bajo almacenamiento en frío en viales y cajas de Petri. Siguiendo un flujo de operación, será necesario el traslado de recipientes con medio de cultivo del área de esterilización o autoclave al área de siembra, esto se podrá realizar utilizando cajas de transporte cerradas, como lo establece el anexo A, del RTCA 11.03.42:07, para ingresar los materiales parcialmente cerrados a las áreas grado A.

Figura 8. **Modelado del diseño propuesto área de siembra**



Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAD 2020.

4.1.1.3. Pasillo A

El pasillo identificado como A, desempeña una función para la movilización entre áreas grado A. En el diseño propuesto a este pasillo ingresa de manera separada; materias primas y personal, por esclusas independientes. Separa las tres áreas grado A, indicadas anteriormente, del pasillo grado B. Para la salida se colocó una sola esclusa y un buzón, que permite dejar materiales que se necesiten lavar o descartar, sin tener que salir del área. En esta área el ingreso es bajo uso de equipo de protección personal completo estéril y el ingreso cuidadoso de materiales y materias primas únicamente que se utilicen para la producción.

Figura 9. **Modelado del diseño propuesto pasillo A**

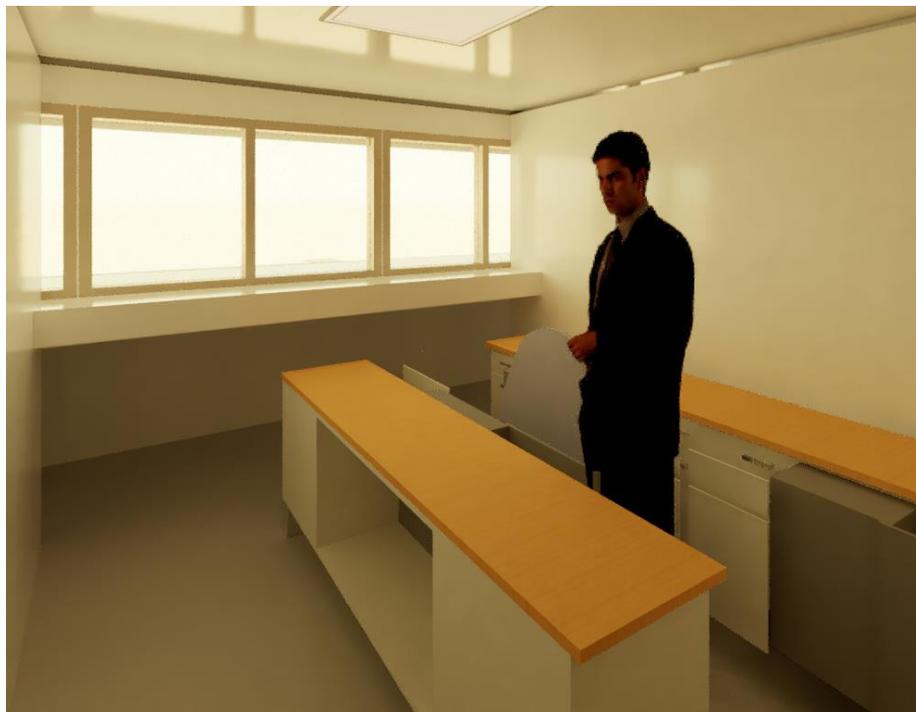


Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAD 2020.

4.1.1.4. Área de preparación e investigación

Estas dos áreas son grado B, el área de preparación se diseñó para el trabajo en elaboración de medios de cultivo, agares, reactivos y actividades complementarias a estas. En esta área se colocó, balanzas semianalíticas, planchas de calentamiento, el resguardo de las materias y los reactivos. El uso principal será la preparación del cultivo no estéril según su listado maestro u orden de producción, para llevar luego al área de autoclave o esterilización.

Figura 10. **Modelado del diseño propuesto área de preparación**



Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAD 2020.

El área de investigación se diseñó con el objetivo de realizar pruebas prácticas nivel laboratorio, en búsqueda de mejoras o alternativas en la línea de

control de plagas e innovación. En esta área se colocó, mesas de trabajo, microscopios, estereoscopios, campana de flujo, incubadoras, refrigerador, resguardo de materiales y equipo de entomología o disección. Esta es un área grado B.

Figura 11. **Modelado del diseño propuesto área de investigación**



Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAD 2020.

4.1.1.5. Pasillo B

El pasillo identificado como B, desempeña una función para la movilización entre áreas grado B. En el diseño propuesto a este pasillo tiene ingreso y salida por una sola esclusa con cortina de aire, tanto materias primas y personal, separa las áreas grado B de las C. En esta área el ingreso es bajo uso de equipo de

protección personal completo no estéril, permite movilizarse independiente del área de producción, las características de aire para este pasillo son diferentes a las del pasillo grado A.

Figura 12. **Modelado del diseño propuesto pasillo B**



Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAD 2020.

4.1.1.6. Área de autoclave y lavado

Estas dos áreas grado B, son complementarias al proceso. El área de autoclave es donde se instala la autoclave de calor húmedo que trabaja a 121 °C y 1.5 atmósferas de presión por 15 minutos, para esterilizar los materiales y

medios de cultivo que vendrán del área de preparación. La otra área es para el lavado de los recipientes utilizados para la formulación, control de calidad o pruebas.

4.1.1.7. Áreas grado C

Al ingreso de la planta se colocó, área de ducha y vestidores para uso obligatorio en el ingreso del personal. También se diseñó el área de bodega para almacenamiento de materia prima y producto terminado, junto con su área de pesaje, en la cual se colocan las básculas, para determinar las cantidades de ingreso de materiales.

Utilizando el espacio disponible de la empresa, se colocó un área para el ingreso y salida de materia prima y producto terminado, través de un mezzanine, colocado frente al área de pesaje. De esta manera los ingresos de materias primas y productos, se diseñaron para que su ingreso fuera de forma independiente del ingreso del personal.

La separación de las áreas grado C, es por medio de una esclusa, con cortina de aire para evitar el ingreso de contaminantes a las áreas grado B. Se consideró dejar un ancho apropiado en la puerta del mezzanine y la esclusa, para que fuera posible realizar el ingreso y transporte de pallets dentro de la planta.

4.1.1.8. Flujos de materiales y personas

Los flujos de materiales y personal se comentaron en cada sección anterior, los flujos de materia prima para el área de producción se diagramo en la figura 9 en flechas color naranja y los flujos de personal, se indicaron en color azul.

4.1.2. Sistema de aire

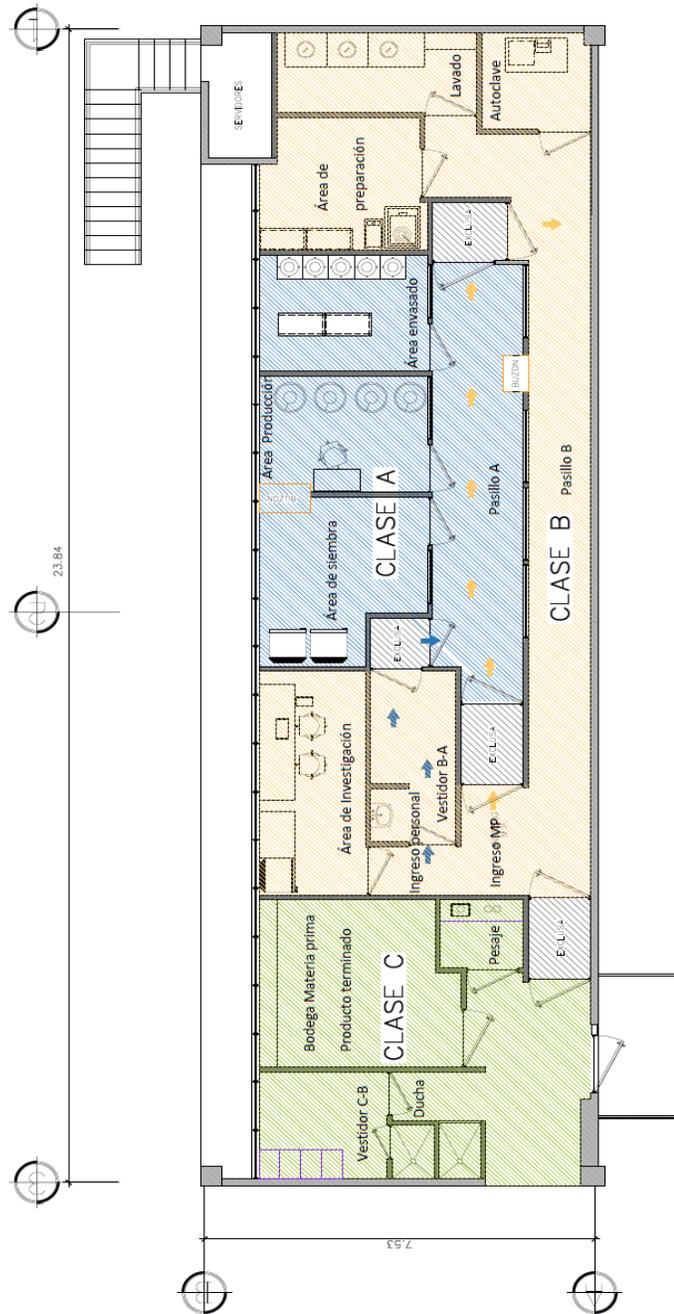
Se realizó la propuesta de diseño de aire utilizando el plano anterior, y tomando los requisitos sanitarios y operativos del RTCA 11.03.42:07 de buenas prácticas de la industria farmacéutica, Las áreas de trabajo se clasificaron en tipo A, B y C, según la clasificación del grado de monitoreo microbiológico de ambiente, que establece el número máximo de microorganismos viables permitidos en el área, como se detalla en la figura 10. Los sistemas de aire propuestos son de ventilación, con inyección y extracción de aire filtrado, inyector de aire con capacidad de cauda de 1700 CFM (25-30 renovaciones por hora) y extractores con capacidad de caudal de 1360 CFM.

El tipo de aire para las áreas grado A, incluyendo sus esclusas, pre vestidores y vestidores, se consideraron filtros HEPA y manejadora de aire a 20 °C, para las áreas grado B y C, prefiltros pleat merv 8, filtros de bolsa con eficiencia del 80 % y para la esclusa C-B una cortina de aire.

El ingreso de aire filtrado debe tener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las áreas adyacentes de grado menor en todas las áreas de trabajo. Las áreas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión. Las de presión deben disponer del indicador correspondiente. Los diferenciales de presión se registrarán periódicamente, ya que debe estar documentado, áreas entre las cuales es importante que haya diferenciales, principalmente las de traslado a grado A.

Importantes los monitoreos de material particulado y microbiológico: en el funcionamiento de las áreas, para asegurar el cumplimiento según la categoría (Tabla III) que se necesita para evitar cualquier contaminación que pudiera afectar al proceso.

Figura 14. **Diseño de sistemas de aire de la planta industrial de bioplaguicidas**



Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAD 2020.

4.1.3. Sistema de agua

El sistema de agua diseñado, se hizo dirigido según los lineamientos de calidad de agua que se obtuvo del reglamento técnico centroamericano RTCA 11.03.42:07, buenas prácticas de la industria farmacéutica anexo A, y lo que luego de consultar los tipos de agua según la farmacopea de Estados Unidos, se consideró que era lo más apropiado para tener garantizado un proceso controlado, La farmacopea de Estados Unidos establece los requisitos de agua USP-40, en el control de los parámetros de: conductividad eléctrica, endotoxinas, carbono total orgánico y dureza del agua.

Sin embargo, en este punto, se encontró una divergencia, entre las características de agua estéril grado farmacéutico y las características por definir para el agua de proceso de producción de bioplaguicidas. Ya que muchos parámetros de la USP, son dados porque el agua estéril sirve para preparar soluciones de inyectables en humanos, y para los productos bioplaguicidas es claro que no tienen ese mismo fin, sino solo asegurarse de que en el proceso se lleve de manera controlada, para obtener un cultivo de microorganismos axénico.

Por lo cual lo diseñado, fue con base en estándares considerados altos para prevenir en el agua contaminación con endotoxinas, utilizando la USP-40 para agua estéril.

Primero se debió conocer la calidad del agua cruda o de pozo de la empresa, realizando análisis de potabilidad, fisicoquímicos y microbiológicos, eso brindó las características iniciales del agua. Otro dato importante utilizado para definir el diseño es la capacidad de producción o consumo de agua, tanto para producción como para las áreas de lavado de material y equipos, conociendo que la capacidad de producción es de 800 litros cada 72 horas (Tabla V). Con una

proyección de ventas inicial de 6,000 litros anual equivalente a 500 litros mensuales, se tendría un consumo estimado inicial de 800 litros de agua para la planta por mes, se suman 300 litros más para lavado de equipos y materiales. Agregando un crecimiento 20 % para no dejar ajustado el sistema, se consideró para 1,000 litros de consumo de agua mensual.

El sistema de agua sugerido es de osmosis inversa con filtración por cartuchos, donde las primeras etapas serán con suavizador de agua para remover la dureza, incorporando microfiltración con filtro bacteriológico 0.22 micras o 0.45 micras para producción y tratamiento ultravioleta con lámparas UV. Los mantenimientos a los cartuchos de osmosis se hacen dependiendo de la calidad del agua inicial.

Se revisó que según RTCA 11.03.42:07 57, el agua para productos farmacéuticos estériles se debe producir, conservar, distribuir y almacenar de manera que se evite el crecimiento microbiológico. En la producción, almacenamiento y distribución de agua, se debe impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante con una temperatura de 80°C o no más de 4 °C, para ello se sugirió añadir un tanque de almacenamiento en acero inoxidable y un lazo de distribución, con pendientes para que el agua no se quede estancada y mantener en la temperatura según requisitos. Este sistema puede incluir bomba centrífuga, válvulas de membrana de regulación y para los puntos de uso, válvulas antirretorno y válvulas de sobrepresión para cumplir con los requerimientos de calidad del agua.

En sistema debe haber puntos de muestreo y su procedimiento, en el que se definen los puntos de toma, antes y después por punto de uso y su rotación. Esta información debe mantenerse disponible sobre la validación del sistema de agua.

4.1.4. Instalaciones

El diseño de las instalaciones fue realizado para reducir el ingreso de personal y permitiendo que las operaciones fueran vistas desde el exterior, tanto para el pasillo A y B (figuras 5 y 8). Dentro de las características de las áreas, está que todas las superficies expuestas son lisas, impermeables, sin fisuras, con curvas sanitarias, que permiten la aplicación de productos de limpieza, y desinfección. El diseño incluyó cielos falsos, completamente lisos y sellados herméticamente para prevenir la contaminación y de igual manera los pisos con mortero epóxico, de superficie lisa para el fácil lavado y con resistencia mecánica. Todo tipo de tuberías, ductos, quedan dentro del diseño de manera fija, instalados para fácil limpieza, evitando contaminación o acumulación de polvo.

Figura 15. **Modelado de instalación propuesto**



Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAD 2020.

4.1.4.1. Vestidores

Dentro del diseño se colocaron dos vestidores, uno en área grado C y otro en grado B, ambos con el fin de prepararse para ingresar de un área de menor a mayor grado. Se colocó instalaciones para el lavado de manos, ubicados solamente en la primera fase de los vestidores. Para el vestidor grado C, se colocó ducha y ducha de emergencia, como parte de seguridad industrial.

4.1.4.2. Esclusas

Se diseñaron esclusas para el acceso de personas y materiales con el objetivo de reducir la contaminación procedente del entorno. Dentro de las consideraciones en el diseño, está que las puertas de una esclusa no deben abrirse simultáneamente, sino que se tendrá un sistema de cierre inter bloqueado para evitar la apertura de ambas al mismo tiempo. En total en el diseño hay 4 esclusas, dentro del plano de área.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos permiten afirmar que los objetivos planteados para la elaboración de esta investigación fueron alcanzados en su totalidad. El diseño cumple con lo indicado en el RTCA 11.03.42:07, anexo A y con el diagrama de flujo del proceso de fabricación, además que se adaptó al tamaño del área disponible en la empresa. Como proyecto de inversión es viable técnica y financieramente, con impacto significativo proyectado a tres años, para el beneficio de la empresa, como lo muestra la matriz de coherencia de la investigación (apéndice 5), a continuación, se amplía realizando un análisis interno y externo de los objetivos logrados por la investigación.

5.1. Análisis interno

Con la elaboración del diagnóstico presentado en el capítulo uno, fue posible estimar, las cifras y cantidades de importación de bioplaguicidas del género *Bacillus* spp, que sirvieron de una referencia de los valores totales de ingreso y comercialización al país, esto con el objetivo de analizar la situación de mercado. Se definió también un porcentaje de participación de mercado y precio de venta para la empresa de bioplaguicidas, acorde al diagnóstico realizado, lo cual fue información útil para estimar el retorno de la inversión como proyecto para la empresa y las personas que autorizan los recursos para su desarrollo.

Dentro de las mejoras obtenidas en el trabajo de campo, la producción de los lotes con monitoreo de controles de proceso; como temperatura y agitación, tuvo un impacto en el incremento de la concentración del producto y a la vez se realizó un análisis estadístico del producto. Se tuvo como límite que la validación

de la eficacia del producto en campo no se realizó dentro de esta investigación, sin embargo, se garantiza una concentración de viable de microorganismos benéficos.

En esta investigación hizo falta incluir, la parte de validación de los sistemas implementados en la planta y control de calidad del producto. El sistema de agua, ambiente, superficies, esterilización, se deben de muestrear y monitorear según lo indica el Reglamento técnico centroamericano de buenas prácticas de manufactura farmacéutica RTCA 11.03.42:07, Anexo A.

Se considera que los factores propuestos son los que mejor se adaptan al proceso de fabricación que desea llevarse a cabo en la empresa, como parte de la aprobación de la solución, éstos fueron presentados a los miembros de la gerencia de la empresa y el jefe de proyectos, los cuales quedaron conformes con la propuesta. Esto debido a la metodología implementada de análisis, basándose a reglamentos que se usaron de referencia, la guía de verificación de RTCA 11.03.42:07 que cubría la mayoría de los aspectos, y la presentación que incluyó las consideraciones necesarias para la implementación y desarrollo de la propuesta de manera detallada en los insumos necesarios para el proceso. También fue presentado a los encargados de evaluar este tipo de empresas por parte del Ministerio de Salud, la comisión de plaguicidas, el plano en borrador inicial como orientación y el plano final, en revisión de la propuesta final.

Las estimaciones de factibilidad financiera realizadas, como valor actual neto (VAN) de Q. 3,704,630.27, tasa interna de retorno (TIR) de 144 % y una relación beneficio costo de 3.07 al ser mayor que 1 se acepta de la misma manera, estos resultados aportó confianza en la inversión y soporte para la toma de decisiones por parte de la gerencia de la empresa.

Al obtener la licencia sanitaria para la planta de bioplaguicidas, permitirá continuar el proceso de requisitos reglamentarios al siguiente paso, el registro del producto ante el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación, siguiendo de guía lo que indica el reglamento técnico centroamericano RTCA 65.05.61.11 para el registro de bioplaguicidas de uso agrícola, requisitos para su registro, aplica a bioplaguicidas que se puedan reproducir, formular, envasar y comercializar dentro de Centroamérica.

5.2. Análisis externo

En Guatemala el uso de productos agrícolas o agroquímicos, han ido incrementando de forma anual, según indica un estudio realizado sobre los comportamientos de las importaciones de fertilizantes y plaguicidas grado técnico según un estudio realizado por Ajquejay, (2015). La producción de bioplaguicidas va en el modelo de industria, de búsqueda de nuevas alternativas en el mercado de productos para el manejo de plagas, productos menos tóxicos y con menores efectos que puedan incidir en la salud de los consumidores en el tiempo. Al ser un producto biológico, elaborado a partir de fuentes o materiales no químicas, los bioplaguicidas pueden ser clasificados como productos aplicables a certificación orgánica. Impulsar los productos bioplaguicidas en el mercado orgánico puede servir de tener mejores oportunidades en el mercado de productos diferenciados y nichos que no han sido explorados por el sector industrial en el país.

La aplicación de la metodología de revisión de los criterios según la guía de verificación RTCA 11.03.42:07, permitió dar una revisión de la misma manera como lo indico Bautista, Mesa y Gómez (2018) que dieron una revisión crítica de los requisitos técnicos de las diferentes fases del proceso de fermentación, utilizado en la producción de bioplaguicidas con hongos a base de ingrediente activo.

El diseño de la planta de producción de bioplaguicidas, por su proceso y producto tiene especificidad alta de calidad intrínseca. Por lo cual los niveles de exigencia en el control operacional suelen tenerse desde inicio a fin. Una aplicación del Programa de Inspecciones de Calidad contribuye a prevenir que se produzcan deficiencias que ocasionen pérdidas, de forma definitiva en el mejoramiento de la calidad, eficacia y seguridad de los estudios, del trabajo y de los resultados según también lo confirmado en el estudio por Castro, et al., (2002)

Los factores o requisitos sanitarios críticos que se identificaron dentro del diseño fueron similar a lo identificado en un estudio de Díaz, Pérez-Rodríguez, Castillo-Será, Echeverría, y Brito-vallina (2012), en el cual evaluaron los equipos críticos para el proceso de producción de productos biológicos, se determinó que los fermentadores de producción, biorreactores de materia prima, compresores de aire, secadores, caldera, eran los más complejos en los activos utilizados.

En Guatemala para obtener el registro o certificado de libre venta por parte del Ministerio de Agricultura, Ganadería y alimentación se debe tener disponible la licencia sanitaria por parte del Ministerio de Salud Pública, y se comporta de manera similar como lo describió Ceballos y Montes (2016), que la mayoría de regulaciones de registros en Latinoamérica tienen como base los documentos de Estados Unidos y Europa; no todos exponen el mismo nivel de desarrollo y difieren en sus objetivos y alcance; no todos los países involucran al Ministerio de Salud Pública como elemento final del proceso, sin embargo, solicitan pruebas de toxicidad como evidencia de seguridad para plantas, animales y humanos.

CONCLUSIONES

1. Se diagnosticó que la situación en que se encuentra en Guatemala, la industria de bioplaguicidas es favorable, se tiene una cantidad de importación correspondiente a *Bacillus spp* en formulación líquida de Q. 2,281,810.78 valor CIF en un periodo de 10 meses. Por lo que se obtiene un ingreso al país equivalente en litros anual 53,031. El precio de venta en el mercado según las investigaciones está en un rango estimado de los Q. 100 a Q. 200 por litro.
2. Se determinaron que los elementos críticos sanitarios fueron principalmente las relacionadas a las de instalaciones donde todas las superficies deben ser lisas, impermeables, sin fisuras, con curvas sanitarias, que permitan la aplicación de productos de limpieza, y desinfección, cielos falsos completamente lisos y sellados herméticamente y de igual manera lo pisos con mortero epóxico, sistema de agua según la USP-40 para agua estéril con sistema de ósmosis inversa complementada con filtros de cartuchos de 0.22 micras, ablandamiento de agua y lámparas UV. El sistema de aire con áreas grado B y C con prefiltros y filtros de bolsa con eficiencia del 80 %, para áreas grado A filtros HEPA con manejadora de aire a 20°C. Entre los elementos operativos se obtuvo una capacidad de producción por lote de 800 L por 3 días o 11.11 L/h, una concentración promedio del producto de 5.8×10^8 UFC/mL, porcentaje de utilización promedio de 53.20 %, eficacia 100 %.

3. Los beneficios que se identificaron fueron, el costo de mano de obra Q. 1.51/L, costo de energía eléctrica Q. 0.48/L, con un costo promedio de producto terminado de Q. 10.42/L. Entre los beneficios económicos favorables se obtuvo un valor actual neto (VAN) de Q. 3,704,630.27, la tasa interna de retorno (TIR) de 144 % y una relación beneficio costo de 3.07, al finalizar los 3 años proyectados.

4. Se realizó el diseño de la planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola en un área total de 179.51 metros cuadrados, en un plano utilizando AutoCAD, definiendo 9 áreas de trabajo, flujos de ingreso, entradas y salidas materia prima y personal, grados de aire A, B y C, que cumplen con los requisitos sanitarios y operativos.

RECOMENDACIONES

1. Ampliar la disponibilidad y capacidad de fabricación de productos bioplaguicidas, a más ingrediente activos a partir de microorganismos, para extender la oportunidad y oferta en el mercado, buscar líneas de innovación y producción orgánica.
2. Seguir la guía de buenas prácticas de manufactura farmacéutica RTCA 11.03.42:07, aplicando los mismos criterios y adecuando a los que se necesiten, para garantizar el proceso y la eficacia del producto.
3. Validar de los procesos y sistemas una vez implementados, se deben de muestrear y monitorear, siguiendo de guía lo indicado en el Reglamento técnico centroamericano de buenas prácticas de manufactura farmacéutica RTCA 11.03.42:07, Anexo A.
4. Hacer investigaciones posteriores para ampliar la información especialmente lo relacionado al sistema de agua más conveniente y adecuado para el proceso considerando el uso previsto.

REFERENCIAS

1. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2007). *Anexo I. Fabricación de medicamentos estériles. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario*. España: Comisión Europea.
2. Ajujey, S. (2015). *Comportamiento de las importaciones de fertilizantes, plaguicidas formulados e ingredientes activos grado técnico del 2005 al 2013 en Guatemala C.A. y su relación con los principales cultivos y servicios realizados en el Departamento de Registro de Insumo*.
3. ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2003). *Farmacopea Argentina* (Vol. I). Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
4. Bautista, E., Leyanis, M., y Gómez, M. (2018). Alternativas de producción de bioplaguicidas microbianos a base de hongos: el caso de América Latina y El Caribe. *Scientia Agropecuaria*, pp. 585 – 604.
5. Bravo, V., Berrocal, S., Ramírez, F., De la Cruz, E., Canto, N., Tatis, A., . . . Rodríguez, T. (2015). Importación de plaguicidas y peligros en salud en América Central durante el período 2005 - 2009. *Uniciencia*, pp. 84-106.

6. Burger, S. (2000). Design and operation of a current good manufacturing practices cell-engineering laboratory. *Elsevier Cytotherapy*, pp. 111–122. doi:<https://doi.org/10.1080/146532400539116>
7. Castro, M., Fernández, O., Castillo, Y., Espino, T., Herrera, E., y Cabrera, P. (2002). Aplicación de un programa de inspección de calidad acorde con las buenas prácticas. *Revista Cubana Farm*, pp. 88-92. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152002000200003&lang=es
8. Ceballos, M., y Nivian, M. (2016). Registro sanitario de bioplaguicidas microbianos en América Latina y Cuba. Caso de estudio: Bionematicida cubano Klamic. *Protección Vegetal*. (31). pp. 120-133.
9. Comisión de la Unión Europea. (2008). *REGLAMENTO (CE) no 889/2008*. Bruselas: Diario Oficial de la Unión Europea.
10. Comisión Interamericana de Agricultura Orgánica. (2018). *Informe de la Comisión Interamericana de Agricultura Orgánica 2014 - 2018*. San José, Costa Rica: Trigésima Octava Reunión Ordinaria.
11. Comisión Nacional del Medio Ambiente - Región Metropolitana. (1998). *Fabricación de Plaguicidas, Insecticidas y Fungicidas*. Santiago: CONAMA RM.
12. Consejo de la Unión Europea. (2007). *REGLAMENTO (CE) NO 834/2007*. Ciudad de Luxemburgo: Diario Oficial de la Unión Europea.

13. Díaz, A., Pérez-Rodríguez, F., Castillo-Será, A., Echeverría, J., y Brito-vallina, M. (2012). Propuesta de un modelo de criticidad en plantas de productos biológicos. *Ingeniería Mecánica*. Revista de Ingeniería Mecánica. (15). pp. 34-43.
14. EPA United States Environmental Protection Agency. (2017). *Pesticides Industry. 2008-2012 Market Estimates*. Washington, Estados Unidos: Office of Pesticide Programs.
15. Fenández-Larrea, O. (2002). Control de calidad de los insecticidas microbianos. *Manejo Integrado de Plagas y Agroecología (Costa Rica)*. (65). pp.120-122.
16. FiBL- IFOAM International Organics. (2018). *The world Organic Agriculture. Statistics and emerging trends*. Zürich, Suiza: Medienhaus Plump.
17. Flickinger, M. (2013). *Upstream Industrial Biotechnology*. (II). Cánada: Sons Canada, Limited.
18. Food and Drug Administration . (2001). *Bacteriological Analytical Manual Online*. Washington: Center for food safety and applied nutrition.
19. García, M., López, Y., y Carcassés, Á. (2012). Empleo de probióticos en los animales. *Sitio Argentino de Producción Animal*, pp. 1-8.
20. Gouveia, B., Rijo, P., Goncalo, T., y Reis, C. (2015). Good manufacturing practices for medicinal products for human use. *J Pharmaceutical Bioallied Science*: 7(2): 87-96. doi:10.4103/0975-7406.154424

21. Hangzhou Zhengjiu Machinery Manufacturing Co., LTd. (2019). 50L Fermenter Drawing name. Hangzhou, China.
22. International Standard. (2015). *ISO14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments*. Suiza: ISO .
23. Kabaluk, T., Svircev, A. y Woo, S. (2010). *The use and regulation and regulation of microbial pesticides in representative jurisdictions worldwide*. Canadá: International Organization for Biological Control Global.
24. Leahy, J., Mendelsohn, M., Kough, J., Jones, R., y Berckes, N. (2016). *Biopesticide Oversight and Registration at the U.S. Environmental Protection Agency*. Washington, United States: American Chemical Society .
25. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación MAGA. (2016). *Política Agropecuaria Guatemala 2016- 2020*. Guatemala: Ministerio de Agricultura Ganadería y Alimentación MAGA.
26. Ministerio de Agricultura, Silvicultura e Industrias Pesqueras. (2005). *Notificación No. 1605, Estándares Agrícolas de Japón para Productos Agrícolas*. Japón: OCIA Internacional.
27. Mishra, J., Tewari, S., y Singh, S. (2015). *Biopesticides: Where We Stand?*. (Ed), *Plant Microbes Symbiosis: Applied Facets*. Springer, India. Pp. 37- 74.

28. Montes, N., Villoch, A., Pérez, E., Roque, E., De la Nova, N., Pérez, A., y González, I. (2010). Sistema informático para el aseguramiento de la calidad de los productos fabricados en el censa. *Sanidad Animal*, 60-66.
29. Nava-Pérez, E., García-Gutiérrez, C., Camacho-Báez, J., y Vásquez-Montoya, E. (2012). Bioplaguicidas: una opción para el control biológico. *Revista de Sociedad, Cultura y Desarrollo*, 8(3b): 17-29.
30. Núñez, A. (2013). *Propuesta de implementación de buenas prácticas de manufactura en el área de producción de sólidos de un aplanta de producción pilote de tecnología farmacéutica de la facultad de Ciencias Químicas*. (Tesis de licenciatura). Universidad Central de Ecuador, Facultad de Ciencias Químicas, Ecuador.
31. Oficina de Ciencia y Tecnología. (2006). *Microbiología industrial*. Washington: Departamento de Educación, Cultura, Ciencia y Tecnología.
32. OPS Organización Panamericana de la Salud. (2004). *Vigilancia sanitaria de plaguicidas: experiencia de plagsalud en Centroamérica*. Washington, Estados Unidos: Proyecto de aspectos ocupacionales y ambientales de la exposición a plaguicidas en el itismo Centroamericano (PLAGSALUD).
33. Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación. (2005). *Alimentos producidos orgánicamente*. Roma: Organizaicón Mundial de la Salud.

34. Reglamento Técnico Centroamericano. (2006). *Industria de alimentos y bebidas procesadas. Buenas prácticas de manufactura. Principios generales*. Costa Rica: RTCA 67.01.33:06.
35. Reglamento técnico Centroamericano. (2007). *RTCA 11.03.42:07 Productos farmacéuticos medicamentos de uso humano. Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica*. Costa Rica.
36. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.61.11. (2012). *Plaguicidas microbiológicos para el registro*. Guatemala: Anexo de la Resolución No. 297-2012.
37. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.61.11. (2012). *Plaguicidas microbiológicos para el registro*. Guatemala: Anexo de la resolución No. 297 - 2012.
38. United States Environmental Protection Agency. (1996). *Microbial Pesticide OPPTS 885.4000 Background for Nontarget Organism Testing of Microbial Pest Control Agents*. United States : U.S. Government Printing Office.
39. United States Pharmacopeia. (2012). *Water for pharmaceutical purposes*. Estados Unidos: First Supplement to USP 40–NF 35.
40. USDA-AMS National Organic Program. (2013). *Reglamentos Orgánicos Estadounidenses*. Estados Unidos: USDA Organic Standards 7 CFR 205.

41. World Health Organization. (2004). *A compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection* (2^a edición, Vol. II). Geneva, Suiza: World Health Organization press.

42. World Health Organization. (2013). *WHO Expert Committee on Biological Standardization*. Geneva, Suiza: World Health Organization press.

APÉNDICE

Apéndice 1. **Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica**

CODIGO	DESCRIPCIÓN	CRITERIO	EVALUACION (C/NC)		
			CRITICOS	MAYORES	MENORES
6.1	De la autorización de funcionamiento				
	El laboratorio fabricante posee permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria, autorizada por la autoridad reguladora del país.	CRITICO	X		
	El permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria se encuentra vigente.	CRITICO	X		
	El permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria se encuentra colocado en un lugar visible al público.	MENOR	X		
	ORGANIZACIÓN Y PERSONAL				
7.1	ORGANIZACIÓN				
7.1.1	¿Tiene el laboratorio fabricante organigramas generales y específicos de cada uno de los departamentos, se encuentran actualizados y aprobados?	MAYOR	X		
	¿Existe independencia de responsabilidades entre producción y control de la calidad?	CRITICO	X		
7.1.2	¿Cuenta con descripciones escritas de las funciones y responsabilidades de cada puesto incluido en el organigrama?	MAYOR	X		
7.1.3	¿Dispone de un Director Técnico/Regente Farmacéutico?	CRITICO	X		
	¿El director técnico del establecimiento cumple con el horario de funcionamiento del laboratorio fabricante?	MENOR			X
	¿En caso de jornadas continuas o extraordinarias el Director Técnico /Regente garantiza los Mecanismos de Supervisión de acuerdo a la Legislación de cada Estado Parte?	MAYOR	X		
	¿Participa en las inspecciones realizadas?	MENOR			X
	¿Existe registro?	MENOR			X
7.2	PERSONAL.				
7.2.1	¿Dispone el laboratorio fabricante de personal con la calificación y experiencia práctica según el puesto asignado?	MAYOR	X		
7.2.3	¿Las funciones asignadas a cada persona deben ser congruentes con el nivel de responsabilidad que asuma y que no constituyan un riesgo a la calidad del producto?	MAYOR	X		
7.2.2	Las unidades de producción, control de calidad, garantía de calidad e investigación y desarrollo, ¿están a cargo de profesionales farmacéuticos o profesionales calificados?	CRITICO	X		

Continuación del apéndice 1.

7.3	RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL		
7.3.1	Cumple el responsable de la Dirección de Producción con las siguientes responsabilidades:		
	a) Asegura que los productos se elaboren y almacenen en concordancia con la documentación aprobada?	MAYOR	X
	b) Aprueba los documentos maestros relacionados con las operaciones de producción incluyendo los controles durante el proceso y asegurar su estricto cumplimiento?	MAYOR	X
	c) Garantiza que la orden de producción esté completa y firmada por las personas designadas antes de que se pongan a disposición del Depto. de Control de Calidad?	MAYOR	X
	d) ¿Vigila el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipo?	MAYOR	X
	e) Asegura que se lleve a cabo los procesos de producción de acuerdo a los parámetros establecidos?	MAYOR	X
	f) ¿Autoriza los procedimientos del Departamento de producción, y verifica que se cumplan dejando constancia escrita?	MAYOR	X
	g) Asegura que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades del departamento?	MAYOR	X
7.3.2	Cumple el responsable de la Dirección de Control de Calidad con las siguientes responsabilidades:		
	a) ¿Aprueba o rechaza, según proceda las materias primas, productos intermedios, a granel, terminado y material de acondicionamiento?	MAYOR	X
	b) Verifica que toda la documentación de un lote de producto terminado esté completa?	MAYOR	X
	c) ¿Aprueba las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de análisis y otros procedimientos de control de calidad?	MAYOR	X
	d) Aprueba los análisis llevados a cabo por contrato a terceros?	MAYOR	X
	¿Lleva registros?	MAYOR	X
	e) ¿Vigila el mantenimiento del Departamento, las instalaciones y equipo?	MAYOR	X
	f) Verifica que se efectúen las validaciones correspondientes a los procedimientos analíticos y de los equipos de control?	MAYOR	X
	g) Asegura que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de Control de Calidad y que dicha capacitación se adapte a las necesidades?	MAYOR	X
	¿Se llevan registros?	MAYOR	X
7.3.3	Cumplen los responsables de Producción, y Control de Calidad con las responsabilidades compartidas, las cuales son las siguientes:		
	a) Autorizan los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones.	MAYOR	X
	b) Vigilan y controlan las áreas de producción.	MAYOR	X
	c) Vigilan la higiene de las instalaciones de las áreas productivas.	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	d) ¿Validan los procesos, califican y calibran los equipos e instrumentos?	MAYOR	X
	e) Queda documentada la Capacitación del personal.	MAYOR	
	f) Participan en la selección, evaluación (aprobación) y control de los proveedores de materiales, de equipo y otros involucrados en el proceso de producción.	MAYOR	X
	g) Aprueban y controlan la fabricación por terceros.	MAYOR	X
	h) Establecen y controlan las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.	MAYOR	X
	i) Conservan la documentación.	MAYOR	X
	j) Vigilan el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.	MAYOR	X
	k) Inspeccionan, investigan y muestrean con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.	MAYOR	X
7.4	CAPACITACIÓN.		
7.4.1	¿Cuentan con un procedimiento escrito de inducción general de BPM para el personal de nuevo ingreso y es específica de acuerdo a sus funciones y atribuciones asignadas?	MAYOR	X
	¿Se mantienen los registros?	MAYOR	X
7.4.2	Existe un programa escrito de capacitación continua en buenas prácticas de manufactura, para todo el personal operativo.	MAYOR	X
	¿Esta la capacitación acorde a las funciones propias de cada puesto?	MAYOR	X
7.4.3	¿Las capacitaciones se efectúan como mínimo dos veces al año?	MAYOR	X
7.4.4	¿Se realiza evaluación del programa de capacitación tomando en cuenta su ejecución y los resultados?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
7.4.6	¿Existe un procedimiento escrito para el ingreso de personas ajenas a las áreas de producción y control de calidad?	MAYOR	X
7.5	SALUD E HIGIENE DEL PERSONAL		
7.5.1	¿Todo el personal previo a ser contratado se somete a examen médico?	MAYOR	
	¿El Laboratorio Fabricante garantiza que el personal presente anualmente la Certificación Médica o su Equivalente de acuerdo a la Legislación del País?	MENOR	
	¿De acuerdo a las áreas de desempeño, el personal es sometido a exámenes médicos, al menos una vez al año?	MAYOR	
7.5.3	¿Existe un procedimiento escrito en donde el personal enfermo comunique de inmediato a su superior, cualquier estado de salud que influya negativamente en la producción?	MAYOR	X
	¿Existe registro?	MAYOR	X
7.5.4	¿Existen procedimientos relacionados con la higiene del personal incluyendo el uso de ropas protectoras, que incluyan a todas las personas que ingresan a las áreas de producción?	MAYOR	X
	Se garantiza que, al ingresar a las áreas de producción, los empleados permanentes, temporales o visitantes, utilizan vestimenta/uniforme acorde a las tareas que se realizan, los cuales están limpios y en buenas condiciones?	MAYOR	X
7.5.5	Utiliza diariamente el personal dedicado a la producción, que este en contacto directo con el producto, uniforme completo:	CRITICO	
	- de manga larga		X
	- sin bolsas en la parte superior		X
	- cierre oculto		X
	- gorro que cubra la totalidad del cabello,		X
	- mascarillas		X
	- guantes desechables		X
	- zapatos de superficie lisa, cerrados y suela antideslizante		X

Continuación del apéndice 1.

	¿El personal utiliza el uniforme de acuerdo al área de trabajo?	CRITICO	X	
7.5.6	En las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad existe la prohibición de:			
	-Comer, beber, fumar, masticar, así como guardar comida, bebida, cigarrillos, medicamentos personales.	CRITICO	X	
	- Utilizar maquillaje, joyas, relojes, teléfonos celulares u otro elemento ajeno al área	CRITICO	X	
	- Llevar barba o bigote al descubierto durante la jornada de trabajo en los procesos de dispensado, producción y subdivisión	CRITICO	X	
	- Salir fuera del área de producción con el uniforme de trabajo	CRITICO	X	
	¿Existen rótulos que indiquen tales prohibiciones?	MENOR		X
7.5.7	¿Existe un procedimiento que instruya al personal a lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción?	MAYOR	X	
	¿Existen carteles, rótulos alusivos que indiquen al personal la obligación de lavarse la mano después de utilizar los servicios sanitarios y después de comer?	MENOR		X
7.5.8	¿Realiza el laboratorio controles microbiológicos de las manos del personal de acuerdo a un programa y procedimiento establecido?	MAYOR		X
	¿De acuerdo a los resultados se realizan las medidas correctivas, ¿Cuentan con registros?	CRITICO	X	
		MAYOR		X
7.5.9	¿Cuenta el laboratorio con botiquín y área destinada a primeros auxilios?	MENOR		
EDIFICIOS E INSTALACIONES				
8.1	GENERALIDADES.			
8.1.1	¿Está diseñado el edificio de tal manera que facilite la limpieza, mantenimiento y ejecución apropiada de las operaciones?	INFORMATIVO		
	Los espacios libres (exteriores) y no productivos pertenecientes a la empresa ¿se encuentran en condiciones de orden y limpieza?	MENOR		X
	Las vías de acceso interno a las instalaciones ¿están pavimentadas o construidas de manera tal que el polvo no sea fuente de contaminación en el interior de la planta?	MAYOR	X	
8.1.2	¿Se encuentran actualizados los planos y diagramas de las instalaciones y edificio?	INFORMATIVO		
8.1.3	¿Existen fuentes de contaminación ambiental en el área circundante al edificio? En caso afirmativo, ¿se adoptan medidas de resguardo?	MAYOR	X	
8.1.4	¿Existen procedimientos, programa y registros del mantenimiento realizado a las instalaciones y edificios?	MAYOR	X	
8.1.5	¿Está diseñado y equipado el edificio de tal forma que ofrezca la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales?	MAYOR		
8.1.6	¿Está diseñado el edificio, de tal manera que permita el flujo de materiales, procesos y personal evitando la confusión, contaminación y errores?	CRITICO	X	
	¿Se supervisa el ingreso de personas ajenas a estas áreas?	MAYOR	X	
	¿Están las áreas de acceso restringido debidamente delimitadas e identificadas?	MAYOR	X	
8.1.7	¿Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no se utilizan como áreas de paso?	CRITICO	X	
	¿Los pasillos de circulación se encuentran libres de materiales, productos y equipo?	MAYOR		X
8.1.8	Existen instalaciones separadas para la fabricación de:	CRITICO	NA	
	-Citostáticos		NA	
	-Betalactámicos		NA	
	-Biológicos		X	
	-Productos no farmacéuticos		NA	
	Se fabrican en áreas segregadas o por campaña:	CRITICO	NA	
	-Hormonales		NA	
	-Homeopáticos		NA	
	-Productos naturales		NA	

Continuación del apéndice 1.

	Se validan los procesos de:	CRITICO	NA
	-Limpieza		NA
	- Producción		NA
	¿Existen registros?	CRITICO	NA
8.1.9	Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación, para la producción y almacenamiento, ¿están acordes con los requerimientos del producto?	CRITICO	OK
8.1.10	¿Los equipos y materiales están ubicados de tal forma que eviten el riesgo de confusión, contaminación cruzada y omisión entre los distintos productos y sus componentes en cualquiera de las operaciones de producción, control y almacenamiento?	CRITICO	X
8.1.11	¿Son las áreas de almacenamiento, producción y control de calidad exclusivas para el uso previsto y se mantienen libres de objetos y materiales extraños al proceso?	MAYOR	X
8.1.12	¿Las tuberías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios, están diseñados y ubicados, de tal forma que faciliten la limpieza?	MAYOR	X
8.1.13	¿Dispone el edificio de extintores adecuados a las áreas y se encuentran estos ubicados en lugares estratégicos?	MAYOR	X
8.1.14	Dispone de drenajes para evitar la contracorriente	MAYOR	
	Cuenta con reposaderas o tapas de tipo sanitario	MAYOR	NA
8.2	ALMACENES		
	Materia Prima, Producto terminado, Inflamables, Producto a granel, Producto. y Mat rechazados, devoluciones		
8.2.1	Tienen las áreas de almacenamiento suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de las diferentes categorías de materiales y productos.	MAYOR	X
	¿Están debidamente identificados?	MAYOR	X
8.2.2	¿Los pisos, paredes, techos de los almacenes están contruidos de tal forma que no afectan la calidad de los materiales y productos que se almacenan y permite la fácil limpieza?	MAYOR	X
8.2.3	¿Las áreas de almacenamiento se mantienen limpias y ordenadas?	MAYOR	X
	Hay instrumentos para medir la temperatura y humedad y estas mediciones están dentro de los parámetros establecidos para los materiales y productos almacenados	MAYOR	X
	¿Se llevan registros?	MAYOR	X
	¿Las materias primas y productos que requieren condiciones especiales de enfriamiento, se encuentran en cámara fría?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
	¿Existe un sistema de alerta que indique los desvíos de la temperatura programada en la cámara fría?	INFORMATIVO	
8.2.4	¿Los materiales y productos están protegidos de las condiciones ambientales en los lugares de recepción y despacho?	MAYOR	
	¿El área de recepción está diseñada de tal manera que los contenedores de materiales puedan limpiarse antes de su almacenamiento?	MAYOR	
	¿Existe un área de despacho de producto terminado?	MAYOR	
8.2.5	¿Las áreas donde se almacenan materiales y productos, sometidos a cuarentena deben estar claramente definidas y marcadas; el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado?	CRITICO	X
	¿Si se cuenta con un sistema informático este debe ofrecer la misma seguridad que la identificación manual del producto??	INFORMATIVO	
	¿Existe documentación que lo demuestre?	MAYOR	X
8.2.6	¿El muestreo de Materia Prima se efectúa en área separada o en el área de pesaje o dispensado?	CRITICO	X
	El área de muestreo cumple con las siguientes características:		
	a) Las paredes, pisos y techos son lisos y con curvas sanitarias	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	b) Existen controles de limpieza, temperatura y humedad dentro del área de muestreo	MAYOR	X
	c)La iluminación es suficiente para el desempeño del proceso	MAYOR	X
	d)El sistema de aire es independiente	MAYOR	X
8.2.7	¿Cuenta el laboratorio con áreas de almacenamiento separadas para productos rechazados, retirados y devueltos?	MAYOR	X
	¿Tienen estas áreas acceso restringido y bajo llave?	CRITICO	X
	¿Existen procedimientos escritos que permitan identificar, separar, retirar y destruir los productos rechazados, retirados, vencidos y devueltos?	MAYOR	X
	¿Existen registros de la ejecución de estos procedimientos?	CRITICO	X
8.2.8	¿Se almacenan los productos de manera que faciliten la rotación de los mismos, siguiendo el sistema PVPS?	MAYOR	
8.2.9	¿Están los materiales y productos identificados y colocados en tarimas o estanterías separadas de paredes de manera que permitan la limpieza e inspección?	MAYOR	
	¿Los contenedores o envases de materiales y productos están bien cerrados?	MAYOR	
	¿Los movimientos y operaciones, se realizan de forma tal que no contaminen el ambiente ni los materiales allí almacenados?	MAYOR	
8.2.10	¿Se utilizan materias primas psicotrópicas o estupefacientes?	INFORMATIVO	NA
	¿Existen áreas separadas, bajo llave, de acceso restringido e identificadas para almacenar materias primas y productos psicotrópicos y estupefacientes?	CRITICO	NA
8.2.11	¿Existe un área para almacenamiento de productos inflamables y explosivos alejada de las otras instalaciones, es ventilada y cuenta con medidas de seguridad contra incendios o explosiones, requeridas en la legislación del país?	CRITICO	NA
8.2.12	Existe un área separada y de acceso restringido para almacenar material impreso (etiquetas, estuches, insertos y envases impresos).	CRITICO	X
10.3.4	¿Está identificada?	MENOR	X
8.3	AREA DE DISPENSADO DE MATERIA PRIMA		
8.3.1	¿Existe un área separada, identificada, para llevar a cabo las operaciones de dispensación?	CRITICO	X
	¿Tiene paredes, pisos, techos lisos y curvas sanitarias?	CRITICO	X
	¿Cuenta con un sistema de inyección y extracción de aire que garanticen la no contaminación cruzada y seguridad del operario?	CRITICO	X
	¿Se mide la presión diferencial periódicamente?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	¿Dispone de vestidor propio en caso de no estar ubicada en el área productiva?	MAYOR	X
	¿Dispone de un sector fuera del área para el lavado de utensilios usados en las pesadas y medidas?	MAYOR	x
	¿Se llevan registros de temperatura y humedad?	CRITICO	X
	¿El operario dispone de uniforme completo y elementos de protección?	CRITICO	X
	¿Existe un procedimiento escrito de limpieza del área?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
	¿Se toman las precauciones necesarias cuando se trabaja con materias primas fotosensibles?	CRITICO	X
	¿Se cuenta con sistema para la extracción localizada de polvos? Cuando aplique.	CRITICO	X
8.3.2	¿El soporte donde se colocan las balanzas y otros equipos sensibles es capaz de contrarrestar las vibraciones que afectan su buen funcionamiento?	CRITICO	X
8.3.3	¿Está el área equipada con balanzas y material volumétrico calibrados de acuerdo al rango de medida de los materiales a dispensar?	CRITICO	X

Continuación del apéndice 1.

	¿Los equipos Utilizados están dentro de un Programa de Calibración de acuerdo a su uso?	CRITICO	X
	¿Son verificados con frecuencia definida?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
8.3.4	¿Existe un área adyacente al área de dispensado, que se encuentre delimitada e identificada en donde se coloquen las materias primas que serán pesadas o medidas y las materias primas dispensadas que se utilizarán en la producción?	MAYOR	X
8.4	ÁREA DE PRODUCCIÓN		
8.4.1	¿El laboratorio cuenta con áreas de tamaño, diseño y servicios (aire, agua, luz, ventilación, etc.) para efectuar los procesos de producción que corresponden?	INFORMATIVO	
8.4.2	Las áreas de producción (elaboración):	CRITICO	
	a) Están identificadas y separadas para la producción de sólidos, líquidos y semisólidos?		X
	¿Tienen paredes, pisos y techos lisos, con curvas sanitarias, de tal forma que permitan la fácil limpieza y desinfección?		X
	b) Las tuberías y puntos de ventilación son de material que permitan su fácil limpieza y están correctamente ubicados.		X
	c) Están las tomas de gases y fluidos identificados y no son intercambiables?		X
	d) Las ventanas y las lámparas con difusores lisos están empotrados?		X
	e) Disponen de sistemas de inyección y extracción de aire?		X
	f) No son utilizadas como áreas de paso?		X
	g) Están libres de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso?		X
8.4.3	Las áreas de empaque primario:	CRITICO	X
	a) Están identificadas y separadas para el acondicionamiento de sólidos, líquidos y semisólidos?		X
	¿Tienen paredes, pisos y techos lisos con curvas sanitarias, de tal forma que permitan la fácil limpieza y desinfección?		X
	b) Las tuberías y puntos de ventilación son de material que permitan su fácil limpieza y están correctamente ubicados.		X
	c) Están las tomas de gases y fluidos identificados?		X
	d) Las ventanas y las lámparas con difusores lisos están empotrados?		X
	e) Disponen de sistemas de inyección y extracción de aire?		X
	f) No son utilizadas como áreas de paso?		X
	g) Están libres de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso?		X
8.4.4	¿Existe un área exclusiva para el lavado de equipos móviles, recipientes y utensilios?	MAYOR	X
	¿Las instalaciones tienen curvas sanitarias y servicios para el trabajo que allí se ejecuta?	MAYOR	X
	¿Se encuentra en buenas condiciones de orden y limpieza?	CRITICO	X
	¿El piso de esta área cuenta con desnivel hacia el desagüe, para evitar que se acumule el agua?	MAYOR	X
8.4.5	¿Existe un área separada, identificada limpia y ordenada para colocar equipo limpio que no se esté utilizando?	MAYOR	X
	a) Tienen paredes, pisos y techos lisos que permitan la fácil limpieza y desinfección?	MAYOR	X
	b) No son utilizadas como áreas de paso?	MAYOR	X
8.5	ÁREAS DE ACONDICIONAMIENTO PARA EMPAQUE SECUNDARIO		
8.5.1	¿Está el área de empaque secundario separada e identificada?	MAYOR	X
	¿El área tiene el tamaño de acuerdo a su capacidad y línea de producción, con el fin de evitar confusiones?	MAYOR	
	¿El área se encuentra ordenada y limpia?	MAYOR	

Continuación del apéndice 1.

8.5.2	El área de empaque:	MAYOR	
	a) Tienen paredes, pisos y techos lisos de tal forma que permitan la fácil limpieza y desinfección?		
	b) Están las tomas de gases y fluidos identificados?		
	c) Las ventanas y las lámparas con difusores lisos están empotrados?		
	d) Tiene ventilación e iluminación que asegure condiciones confortables al personal y no afecten negativamente la calidad del producto?		
	¿No son utilizadas como áreas de paso, ni cuarentena?		
	¿Están libres de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso?		
	¿No se utiliza madera en esta área?		
8.6	ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD		
8.6.1	¿Existe un área destinada para el laboratorio de control de calidad que se encuentra identificada y separada del área de producción?	CRITICO	X
8.6.2	El laboratorio de control de calidad tiene las siguientes condiciones:		
	a) Está diseñado de acuerdo a las operaciones que se realizan y se dispone de las siguientes áreas:	CRITICO	X
	- fisicoquímicas		
	- instrumental		
	- microbiología		
	- lavado de cristalería y utensilios		
	b) Tiene paredes lisas que faciliten su limpieza?	MAYOR	X
	c) Dispone de suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada?	MAYOR	X
	d) ¿Dispone de áreas de almacenamiento para las muestras, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación?	MAYOR	X
	e) Existen equipo de seguridad como:	CRITICO	X
	-campana de extracción para los vapores nocivos		
	- ducha		
	- lava ojos		
	- extintores		
	- elementos de protección		
8.6.3	El área está diseñada para proteger el equipo e instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad, temperatura.	MAYOR	X
8.6.4	¿El área de microbiología es exclusiva para el proceso de siembra de productos estériles y no estériles que lo requieran?	CRITICO	X
	¿Existe un área de microbiología separada de las otras áreas, para la siembra de productos estériles?	CRITICO	X
	El área de microbiología para productos estériles cuenta con:	CRITICO	X
	a) Paredes, techos, pisos lisos de fácil limpieza y curvas sanitarias		X
	b) Un sistema de aire independiente con filtros HEPA ubicados a nivel del techo o campana de flujo laminar		X
	c) Lámparas con difusor liso		X
	d) Mesa de trabajo lisa de acero inoxidable u otro material que garantice la no contaminación		X
	e) Ventanas con vidrio fijo al ras de la pared		X
	f) Vestidor exclusivo con filtros HEPA o manejo de diferenciales de presión)		X
	¿Se verifica periódicamente el estado de los filtros del flujo laminar?	CRITICO	X

Continuación del apéndice 1.

8.7	ÁREAS AUXILIARES		
8.7.1	¿Están los servicios sanitarios accesibles a las áreas de trabajo y no se comunican directamente con las áreas de Producción?	CRITICO	X
	Los vestidores están comunicados directamente con las áreas de producción	CRITICO	X
	Los vestidores y servicios sanitarios tienen las siguientes condiciones:		
	a) Identificados correctamente?	MAYOR	X
	b) La cantidad de servicios sanitarios para hombres y mujeres está de acuerdo al número de trabajadores?	MAYOR	X
	c) Se mantienen limpios y ordenados?	MAYOR	X
	d) Existen procedimientos para la limpieza y desinfección	MAYOR	X
	Existen registros de la ejecución de la limpieza y desinfección	MAYOR	X
	e) Están separados accesibles los servicios sanitarios a las áreas de trabajo y no se comunican con las áreas de producción manteniendo un flujo adecuado?	CRITICO	X
	f) Cuentan con lavamanos y duchas provistas de agua fría y caliente donde se requiera?	MAYOR	X
	g) ¿Dispone de espejos, toallas de papel o secador eléctrico de manos, jaboneras con jabón líquido desinfectante y papel higiénico?	MAYOR	X
	h) Están separados los vestidores de los servicios sanitarios por una pared?	MAYOR	X
	i) Casilleros, zapateras y las bancas necesarias (no de madera)?	MAYOR	
	J) Rótulos o letreros que enfatizan la higiene personal (lavarse las manos antes de salir de este lugar)?	MENOR	X
	k) Se prohíbe mantener, guardar, preparar y consumir alimentos en esta área, ¿manteniendo rótulos que indiquen esta disposición?	MAYOR	X
8.7.2	¿Cuentan con un comedor separado de las demás áreas productivas e identificada, en buenas condiciones de orden y limpieza?	MAYOR	
8.7.3	¿Cuentan con un área de lavandería separada y exclusiva para el lavado y secado de los uniformes utilizados por el personal?	CRITICO	X
	¿Poseen procedimientos escritos para realizar el lavado y secado por separado de uniformes por tipo de área no estéril, estériles y mantenimiento?	CRITICO	X
8.7.4	¿Existe un área separada a las áreas de producción destinadas al mantenimiento de equipos y al almacenamiento de herramientas y repuestos?	MAYOR	
	¿Dispone de un área destinada al almacenamiento del equipo obsoleto o en mal estado que no interviene en los procesos de producción?	MENOR	
8.7.5	¿Existe un área destinada para investigación y desarrollo de sus productos?	MAYOR	X
	El área tiene las siguientes condiciones:		
	a) Paredes lisas que faciliten su limpieza?	MAYOR	X
	b) El equipo necesario para las operaciones que allí se realizan?	MAYOR	X
9.1	GENERALIDADES.		
9.1.1	¿Está el equipo utilizado en la producción, diseñado y construido de acuerdo a la operación que en él se realice?	CRITICO	X
	La ubicación del equipo, facilita su limpieza, ¿así como la del área en la que se encuentra?	MAYOR	X
	¿Cuenta el equipo con un código de identificación único?	MAYOR	X
9.1.2	Todo equipo empleado en la producción, control de calidad, empaque y almacenaje, ¿cuentan con un procedimiento en el cual se especifiquen en forma clara las instrucciones y precauciones para su operación?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	¿Existe registros del uso de los equipos?	MAYOR	X
	¿Todo el instrumento de medición es utilizado de acuerdo a su rango y capacidad?	MAYOR	X
	¿Se verifica en el equipo la integridad de los tamices y filtros?	INFORMATIVO	NA
	¿Hay registros?	MAYOR	NA
	¿Existen secadores de lecho estático?	INFORMATIVO	NA
	¿Existen secadores de lecho fluido?	INFORMATIVO	NA
	¿El proceso de limpieza del juego de mangas garantiza la no contaminación cruzada?	CRITICO	NA
	¿Son las piezas o partes de los equipos almacenadas en un lugar seguro y se mantienen en buen estado de conservación?	MAYOR	NA
	¿Se verifica la integridad, medidas e identidad de los punzones?	MAYOR	NA
	¿Se llevan registros?	CRITICO	NA
	¿Existen detectores de metales en el tableado ras?	MAYOR	NA
9.1.3	¿La reparación y mantenimiento de los equipos se efectúa de tal forma que no presente ningún riesgo para la calidad de los productos?	MAYOR	X
9.1.6	¿Existe un programa de mantenimiento preventivo de los equipos?	MAYOR	X
	¿Los equipos en reparación se identifican como tales?	MAYOR	X
	¿Existen registros del mantenimiento preventivo y correctivo?	MAYOR	X
	¿Los equipos declarados fuera de servicio son identificados como tales y retirados de las áreas productivas, según procedimiento escrito?	MAYOR	X
9.1.4	¿Existe un programa de mantenimiento de equipos?	MAYOR	X
	¿Existen procedimientos de la limpieza del equipo incluyendo utensilios?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	¿Se establece un período de vigencia de la limpieza de los equipos y utensilios?	MAYOR	X
	¿Todas las mangueras, tubos y tuberías empleadas en la transferencia de fluidos deben mantenerse identificadas?	MAYOR	X
	¿Es validada su limpieza?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	Si el equipo es muy pesado, ¿está diseñado para que se pueda ejecutar su limpieza, desinfección o esterilización en el área de producción?	MAYOR	X
9.1.5	Se identifican todos los equipos limpios con una etiqueta que indique la siguiente información:		
	a) Nombre del equipo	MAYOR	X
	b) Fecha cuando fue realizada la limpieza	MAYOR	X
	c) Nombre y código o número de lote del último producto fabricado	MAYOR	X
	d) Nombre y código o número de lote del producto a fabricar, cuando aplique.	MAYOR	X
	e) Nombre o firma del operario que realizó la limpieza y de quién la verificó	MAYOR	X
9.1.7	¿Son las superficies de los equipos que tienen contacto directo con las materias primas, productos en proceso de acero inoxidable de acuerdo a su uso u otro material que no sea reactivo, aditivo y adsorbente?	CRITICO	X
	¿Se evita el contacto entre el producto y las sustancias lubricantes requeridas para el buen funcionamiento del equipo?	CRITICO	X
	¿Esta libre de impurezas el aire inyectado en los equipos de recubrimiento?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
	¿Los filtros empleados en los equipos son descartables?	INFORMATIVO	
	¿Si los filtros no son descartables, se les da el debido mantenimiento?	CRITICO	NA
	¿Existen registros?	CRITICO	NA

Continuación del apéndice 1.

	¿Se registran los cambios de los filtros?	MAYOR	NA
9.1.8	¿Los soportes de los equipos que lo requieran son de acero inoxidable u otro material que no contamine?	MENOR	X
9.2	CALIBRACIÓN		
9.2.1	¿Se realiza calibración de los instrumentos de medición y dispositivos de registro o cualquier otro que lo requiera?	CRITICO	OK
	La calibración se realiza a intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escritos que contenga como mínimo frecuencias, ¿límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones preventivas y correctivas?	MAYOR	X
	¿Tienen registros escritos de las inspecciones?	MAYOR	X
	¿Tienen registros escritos de las verificaciones?	MAYOR	X
	¿Tienen registros escritos de las calibraciones?	MAYOR	X
	¿Los instrumentos están correctamente rotulados indicando la fecha de calibración?	MAYOR	X
9.2.2	¿Se realiza la calibración de cada equipo y dispositivos usando patrones de referencia certificados?	CRITICO	X
9.3	SISTEMA DE AGUA		
9.3.1	¿Existe suministro de agua potable que le permita satisfacer sus necesidades?	INFORMATIVO	
	¿El agua que abastece el sistema de tratamiento de agua es clorada, existe un sistema para retirar el cloro residual?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
9.3.2	¿Posee un sistema de tratamiento de agua que le permita obtenerla cumpliendo con las especificaciones de los libros oficiales para la producción?	CRITICO	X
	Cuál es el sistema utilizado para obtener agua:		
	¿Resinas de intercambio iónico?	INFORMATIVO	
	¿Osmosis inversa?	INFORMATIVO	
	¿Destilación?	INFORMATIVO	
	¿Otros, especificar cuáles?	INFORMATIVO	
	¿Tiene diagrama del sistema de tratamiento, planos de la red de distribución del agua y sus puntos de muestreo?	MAYOR	X
	¿El sistema de agua está construido en material de tipo sanitario?	CRITICO	X
	¿La distribución del agua, se hace por tuberías y válvulas de material sanitario?	CRITICO	X
	¿El sistema de producción de agua es no continuo?	INFORMATIVO	
	¿El sistema de producción de agua es continuo?	INFORMATIVO	
	¿Existe procedimiento escrito para la regeneración de las resinas y la frecuencia de la misma?	MAYOR	NA
	¿Hay registros?	MAYOR	NA
9.3.3	¿Son monitoreados regularmente los sistemas de suministro, tratamiento de agua y el agua tratada?	CRITICO	X
	¿Se mantienen registros del monitoreo y de las acciones realizadas?	CRITICO	X
	¿Existe un procedimiento escrito de muestreo del agua?	MAYOR	X
	¿Hay rotación de los puntos de muestreo del sistema de tratamiento de agua y de su red de distribución? Cuando aplique	CRITICO	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
9.3.4	¿El Mantenimiento del sistema de tratamiento de agua y su red de distribución, está debidamente Planificado?	CRITICO	X
	¿Hay registros?	CRITICO	
	¿Existen procedimientos escritos para operar y sanitizar el sistema de tratamiento de agua, su red de distribución y puntos de muestreo?	MAYOR	X
	Cuenta con un programa de desinfección del sistema de tratamiento de agua y su red de distribución	INFORMATIVO	
	¿Hay registro de su ejecución?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	¿Se investiga la existencia de residuos del agente químico utilizado en la desinfección?	INFORMATIVO	
	¿Hay registros?	MAYOR	X
	Los Filtros utilizados en el sistema de distribución:		
	¿Se sanitizan?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	¿Hay registro del reemplazo de los filtros?	MAYOR	X
9.3.5	Para la producción de los productos y el enjuague final en la limpieza de los recipientes y equipos, se utiliza agua que cumpla con las especificaciones de los Libros Oficiales.	CRITICO	X
9.3.6	¿Cumplen los tanques o cisternas para almacenamiento de agua (potable y agua calidad farmacéutica) con condiciones que aseguren la calidad del agua almacenada?	CRITICO	X
	¿Existen procedimientos escritos para llevar a cabo la limpieza, desinfección y control de los tanques o cisternas?	MAYOR	X
	Se registra la frecuencia, las acciones llevadas a cabo (rutinarias y correctivas) y puntos de muestreo de:		
	¿La ejecución de la limpieza?	CRITICO	X
	¿La desinfección?	CRITICO	X
	¿Cuál es el tiempo de almacenamiento del agua de calidad farmacéutica?	INFORMATIVO	
	¿En caso de que se almacene por más de 24 horas, esta permanece en recirculación?	CRITICO	X
9.3.7	¿Se realizan controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable indicando la frecuencia?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
	¿Se realizan controles fisicoquímicos del agua de calidad farmacéutica de acuerdo a farmacopeas oficiales o según métodos alternativos validados, de cada lote o día de producción?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
	¿Se realizan controles microbiológicos en los días de uso del agua en la producción, o con una frecuencia establecida debidamente validada?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
	¿Cada vez que se exceda el límite de alerta en los controles microbiológicos, se lleva a cabo una investigación?	MAYOR	X
	¿Hay registro de dicha investigación y medidas correctivas?	CRITICO	
9.4	SISTEMA DE AIRE		
9.4.1	¿Existe un sistema de tratamiento de aire que evite el riesgo de la contaminación de los productos?	CRITICO	X
	¿Tiene un sistema de aire central?	INFORMATIVO	
	¿Tiene un sistema de aire individual?	INFORMATIVO	
	El sistema de aire es:		
	Abierto: _____ Cerrado: <u> X </u>	INFORMATIVO	
	El sistema de aire está ubicado de manera que facilite su limpieza y mantenimiento.	CRITICO	X
9.4.2	¿Existen prefiltros, filtros y todo equipo necesario para garantizar el grado de aire que se requiere en las diferentes áreas de producción?	CRITICO	X
	¿Están convenientemente ubicadas las rejillas de inyección y extracción de aire?	CRITICO	X
	¿Se manejan diferenciales de presión?	CRITICO	X
	¿Se tienen instrumentos de medición para verificar los diferenciales de presión?	INFORMATIVO	
	¿Existen procedimientos escritos para el mantenimiento y calibración de estos instrumentos?	MAYOR	X
	¿Hay registros del mantenimiento y calibración de estos instrumentos?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	¿Se llevan registros de Temperatura, Humedad Relativa y Diferenciales de Presión en las áreas de acuerdo a los productos que se fabriquen?	CRITICO	X
9.4.3	¿Existen procedimientos escritos para el sistema de aire que abarquen las instrucciones y precauciones para su manejo?	MAYOR	X
9.4.4	¿Existe un programa de mantenimiento preventivo que abarque los controles periódicos del sistema de aire?	CRITICO	X
	¿Hay registros?	CRITICO	X
	¿Se llevan registros escritos de los cambios de los filtros y prefiltros?	CRITICO	X
	¿Las operaciones de mantenimiento y reparación se llevan a cabo tomando en cuenta que no presenten riesgo a la calidad de los productos?	CRITICO	X
9.4.5	¿Se llevan registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos del sistema de aire y donde se realizó?	CRITICO	X
9.4.6	¿Existe procedimiento escrito para la destrucción de los residuos y filtros que se utilizaron en el sistema de inyección y extracción de aire?	MAYOR	X
	¿Hay registros de estas destrucciones?	MAYOR	X
9.4.7	¿Existe programa y procedimiento escrito para realizar los controles microbiológicos ambientales que garanticen la calidad del aire?	CRITICO	X
	¿Se llevan los registros respectivos?	CRITICO	X
	¿En caso de que estos controles microbiológicos se salgan de los límites específicos, se investiga y se toman medidas correctivas?	CRITICO	X
	¿Luego de realizar la medida correctiva, se verifican nuevamente los controles microbiológicos en forma inmediata?	CRITICO	X
	¿Existen registros de todo lo que se efectuó y de los nuevos controles microbiológicos?	CRITICO	X
MATERIALES Y PRODUCTOS			
10.1	GENERALIDADES		
	¿Se documenta y registra el ingreso y egreso de los materiales, según procedimiento?	INFORMATIVO	
	¿El Material que se recibe es debidamente etiquetado?	INFORMATIVO	
10.1.1	Existen procedimientos escritos que describan las operaciones de:		
	- recepción e identificación de materiales y productos?	MAYOR	X
	- almacenamiento de materiales y productos?	MAYOR	X
	- manejo de materiales y productos?	MAYOR	X
	- muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales y productos conforme a las especificaciones de cada uno de ellos?	MAYOR	X
10.1.2	¿Los materiales y productos se manejan y almacenan de tal manera que se evite cualquier contaminación o situación que pongan en riesgo su calidad?	MAYOR	X
10.1.3	¿Los recipientes o contenedores de materiales se encuentran cerrados e identificados?	CRITICO	X
	¿Los materiales están ubicados en tarimas o estantes?	MAYOR	X
	¿Existe espacio suficiente para realizar la limpieza e inspección y se encuentran las tarimas o estantes separados de las paredes?	MAYOR	X
10.1.4	¿Está identificados los materiales con su correspondiente número de control de acuerdo a la codificación establecida?	MAYOR	X
10.1.5	¿Proceden los materiales solamente de proveedores aprobados?	MAYOR	X
	¿Los materiales son suministrados según especificaciones proporcionadas por control de calidad, producción e investigación y desarrollo?	MAYOR	X
10.1.6	¿Se verifica en cada entrega la integridad y cierres de los recipientes?	MAYOR	X
	¿Se comprueba la correspondencia entre la nota de entrega y la etiqueta colocada en el recipiente de materiales que entrega el proveedor?	MENOR	X

Continuación del apéndice 1.

10.1.7	¿Permanece cada lote de materiales en cuarentena mientras no sea muestreado, examinado y analizado por control de calidad?	CRITICO	X	
	¿Control de Calidad emite la aprobación o rechazo de los materiales y productos?	CRITICO	X	
10.1.8	¿Se realizan muestreos estadísticamente representativos en cada ingreso de materiales?	MAYOR		X
	¿Son retenidas las muestras de materia prima, por lo menos durante un año después de la fecha de expiración del último lote del producto fabricado?	MAYOR		X
10.1.9	Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, ¿se considera cada lote por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación?	MAYOR		X
10.1.10	La etiqueta de identificación de materiales ¿contiene la siguiente información?:	MAYOR		X
	a) Nombre y código del material			
	b) Número de ingreso			
	c) Situación del material			
	d) Nombre del proveedor			
	e) Fecha de vencimiento, cuando aplique			
	f) Número de análisis/ lote interno			
	¿El rótulo está adherido al cuerpo del contenedor y no a su parte removible?	MENOR		X
10.2	MATERIAS PRIMAS			
10.2.1	¿Los recipientes o contenedores de materias primas son inspeccionados visualmente, para verificar su estado físico en el momento de su ingreso?	MAYOR		X
	¿El sistema de cierre de estos recipientes o contenedores garantizan su integridad e inviolabilidad?	CRITICO	X	
10.2.2	Cada lote de materia prima está identificado con una etiqueta que contenga lo siguiente:	MAYOR		X
	a) Nombre de la materia prima			
	b) Código interno			
	c) Nombre del fabricante			
	d) Nombre del proveedor			
	e) Cantidad del material ingresado			
	f) Código o número de lote del fabricante			
	g) Fecha de expiración			
	h) Condiciones de almacenamiento			
	i) Advertencia y precauciones, cuando aplique.			
	j) Fecha de análisis			
	k) Fecha de reanálisis, cuando aplique.			
	l) Estado o situación (cuarentena, muestreado, aprobado o rechazado)			
	m) Observaciones	INFORMATIVO		
	¿Si utiliza un sistema de identificación electrónica contiene la información anterior?	MAYOR		X
10.2.3	¿Si una materia prima es removida del envase original y trasvasado a otro envase, el nuevo recipiente cumple con los requisitos de identidad establecidos en el anterior?	CRITICO	X	
	¿El recipiente utilizado para el trasvasado ha sido utilizado para el mismo tipo de materia prima o es otro recipiente que garantice su integridad?	CRITICO	X	
	¿Se deja registro de la sustancia contenida anteriormente en el envase?	MAYOR		X
10.2.4	¿Es toda la materia prima muestreada, examinada y analizada de acuerdo a procedimientos escritos?	CRITICO	X	
	¿Es toda la materia prima aprobada de acuerdo a sus especificaciones?	CRITICO	X	
	¿De no cumplir con especificaciones se rechaza?	CRITICO	X	

Continuación del apéndice 1.

	¿Existen registros?	CRITICO	X
10.2.5	La materia prima que ha estado expuesta a condiciones extremas (aire, temperatura, humedad o cualquier otra condición que pudiera afectarla negativamente), ¿es separada e identificada según procedimiento escrito?	CRITICO	X
	¿Existen registros de todo lo anterior?	CRITICO	X
10.2.6	¿Se utilizan únicamente las materias primas aprobadas?	INFORMATIVO	
	¿Existen Registros?	CRITICO	X
10.2.7	¿Las materias primas son fraccionadas por personal designado para tal fin?	MAYOR	X
	¿Existe procedimiento escrito que garantice que se pesan o midan de forma precisa y exacta?	MAYOR	X
	¿Los recipientes están limpios e identificados?	MAYOR	X
	¿Son identificadas y agrupadas para evitar riesgo de confusión?	CRITICO	X
	Las materias primas de un lote, ya pesadas o medidas ¿son separadas físicamente de las de otro lote ya pesado?	CRITICO	X
	Si las órdenes ya fraccionadas no son dispensadas a planta en forma inmediata, ¿cuenta con un área de acceso restringido y bajo llave o sistema electrónico que evite confusiones?	MAYOR	X
10.2.8	¿La materia prima después de ser pesada o medida es etiquetada inmediatamente a fin de evitar confusiones?	CRITICO	X
	En esa etiqueta, consta:	MAYOR	X
	a) ¿Nombre de la materia prima?		
	b) ¿Código o número de lote o número de ingreso		
	c) ¿Nombre del producto a fabricar		
	d) ¿Código de lote del producto a fabricar		
	e) Contenido neto (sistema internacional de unidades de medida, SI)		
	f) Fecha de dispensado?		
	g) ¿Nombre y firma de la persona que dispense?		
	h) ¿Nombre y firma de la persona que revisó?		
10.2.9	¿Es verificada por otra persona autorizada y queda registrada el peso de la materia prima?	MAYOR	X
10.2.10	¿Son identificadas y agrupadas para evitar riesgo de confusión?	CRITICO	X
	Las materias primas de un lote, ya pesadas o medidas ¿son separadas físicamente de las de otro lote ya pesado?	CRITICO	X
	Si las órdenes ya fraccionadas no son dispensadas a planta en forma inmediata, ¿cuenta con un área de acceso restringido y bajo llave o sistema electrónico que evite confusiones?	MAYOR	X
	Los recipientes que contienen una materia prima ya pesada ¿son transferidos con seguridad al área de producción?	MAYOR	X
	¿Dispone de área para la limpieza y desinfección de los contenedores con materias primas antes de fraccionar?	MAYOR	X
	Los contenedores de las materias primas ya pesadas o medidas ¿están bien cerrados e identificados?	MAYOR	X
10.3	MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO		
10.3.1	¿Los envases y cierres son hechos de material que no sea reactivo, aditivo y adsorbente al producto?	CRITICO	X
	¿Los requerimientos de los envases y cierres están sustentados en los estudios de formulación y pruebas de estabilidad?	CRITICO	X
	¿Los envases y cierres son adquiridos de proveedores aprobados?	CRITICO	X
10.3.2	¿Se manipulan y limpian los envases, cierres y medidas dosificadoras según procedimiento escrito, cuando aplique?	MAYOR	X
	¿Se lleva registro de su ejecución?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

10.3.3	¿Son todos los materiales de acondicionamiento examinados respecto a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de la orden de envasado, antes de ser enviados al área?	MAYOR	X
10.3.4	¿Todos los materiales impresos se manipulan por personal autorizado de forma tal que se evite cualquier confusión?	MAYOR	X
10.4	PRODUCTOS INTERMEDIOS Y A GRANEL		
10.4.1	¿Se manipulan y almacenan los productos intermedios y a granel de tal manera que se evite cualquier contaminación o ponga en riesgo la calidad de los productos?	MAYOR	X
	¿Existe un área de almacenamiento de productos intermedios y a granel?	MAYOR	X
	¿En dónde están ubicados?	INFORMATIVO	
	¿Se identifican todos los productos intermedios o a granel?	MAYOR	X
10.5	PRODUCTOS TERMINADOS		
10.5.1	Los productos terminados se encuentran en cuarentena hasta su aprobación final?	CRITICO	X
8.2.3	Los productos terminados se mantienen almacenados en las condiciones requeridas?	MAYOR	X
10.5.2	¿Los productos terminados son comercializados solamente después de su aprobación?	CRITICO	X
	Existen registros de la distribución de productos terminados?	MAYOR	X
10.6	MATERIALES Y PRODUCTOS RECHAZADOS		
10.6.1	¿Existen procedimientos escritos para el manejo de materiales, productos intermedios, a granel y productos terminados que han sido rechazados?	MAYOR	X
	¿Son identificados mediante el uso de una etiqueta roja justificando la causa del rechazo?	MAYOR	X
10.6.2	¿Son devueltos o destruidos los materiales rechazados de acuerdo a procedimiento establecido cumpliendo con la normativa ambiental existente?	MAYOR	X
	¿Existen registros de su ejecución?	MAYOR	X
10.6.3	¿El material obsoleto o desactualizado está identificado?	MAYOR	X
	¿Es manejado y destruido según procedimiento escrito?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MENOR	X
10.7	PRODUCTOS DEVUELTOS		
10.7.1	¿Existe un procedimiento escrito para la devolución de producto?	MAYOR	X
	¿Define este procedimiento las personas responsables y los criterios de tratamiento de los productos devueltos?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
10.7.2	¿Son almacenados los productos devueltos en un área separada y con acceso restringido?	MAYOR	X
	¿Se encuentran identificados como tales?	MAYOR	X
10.7.3	¿Quiénes son los responsables de decidir el tratamiento de las devoluciones?	INFORMATIVO	
	¿Actúan conjuntamente con Garantía de Calidad o Control de Calidad?	MAYOR	X
	Existen registros?	MAYOR	X
10.7.4	Son destruidos los productos farmacéuticos devueltos que hayan sido sometidos a condiciones extremas de manejo o almacenamiento?	MAYOR	X
	Existe procedimiento escrito para la destrucción de estos productos?	MAYOR	X
	¿Existe registros?	MAYOR	X
10.7.5	Todas las acciones efectuadas y las decisiones tomadas son registradas, detallando:	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	a) Nombre del producto		
	b) Forma farmacéutica		
	c) Número de lote		
	d) Motivo de la devolución		
	e) Cantidad devuelta		
	f) Fecha de la devolución		
10.7.6	¿Se investiga la causa de la devolución y se determina si afecta cualquier otro lote?	MAYOR	X
	¿Existe registro de las acciones correctivas?	MAYOR	X
	DOCUMENTACION		
11.1	GENERALIDADES		
11.1.1.	¿Están las especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación y procedimientos en forma impresa, debidamente revisadas y aprobadas?	CRITICO	X
11.1.2	¿Están los documentos diseñados, revisados y distribuidos de acuerdo a un procedimiento escrito?	MAYOR	X
11.1.3	¿Están los documentos aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas?	MAYOR	X
	¿Las modificaciones están autorizadas?	CRITICO	X
11.1.4	Tienen los documentos las siguientes características:		
	a) Están redactados en forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas permitiendo su fácil comprensión?	MAYOR	X
	b) Son fácilmente verificables?	MAYOR	X
	c) Se revisan periódicamente y se mantienen actualizados?	MAYOR	X
	d) Son reproducidos en forma clara e indeleble?	MENOR	X
11.1.5.	¿La introducción de datos se realiza con letra clara legible y con tinta indeleble?	MAYOR	X
	¿Hay en los documentos que lo requieran, espacio para permitir la realización del registro de datos?	MENOR	X
11.1.6	¿Los documentos y datos registrados se encuentran en medio electrónico?	INFORMATIVO	
	¿Existen controles especiales?	MAYOR	X
	¿Sólo las personas autorizadas accedan o modifican los datos en la computadora?	MAYOR	X
	¿Existe registro de los cambios y las eliminaciones?	MAYOR	X
	¿Está el acceso restringido por contraseñas u otros medios?	MAYOR	X
11.1.7	¿Cualquier corrección realizada en un documento de un dato escrito está firmada y fechada?	MAYOR	X
	¿La corrección no impide la lectura del dato inicial?	MAYOR	X
	¿Indica la causa de la corrección, cuando sea necesario?	MENOR	X
11.1.8	¿Existe registro de todas las acciones efectuadas o completadas de tal forma que haya trazabilidad de todas las operaciones de los procesos de fabricación de los productos farmacéuticos?	MAYOR	X
	¿Se mantienen todos los registros incluyendo lo referente a los procedimientos de operación, un año después de la fecha de expiración del producto terminado?	MAYOR	X
11.1.9	¿Existe un listado maestro de documentos disponible?	MENOR	X
	¿Se identifica el estado de los mismos?	MENOR	X
11.1.10	¿Están los documentos actualizados en los sitios relacionados a las operaciones esenciales para cada proceso?	MAYOR	X
11.1.11	¿Son retirados los documentos invalidados u obsoletos de todos los puntos de uso?	MAYOR	X
	¿Existe un archivo histórico identificado para almacenar los originales de los documentos obsoletos?	MENOR	X
11.2	DOCUMENTOS EXIGIDOS		
11.2.1	Existen especificaciones autorizadas y fechadas por control de calidad para:		

Continuación del apéndice 1.

	a) Materia prima?	CRITICO	X
	b) Material de acondicionamiento?	CRITICO	X
	c) Productos intermedios o granel?	CRITICO	X
	d) Producto terminado?	CRITICO	X
11.2.2	Incluyen las especificaciones de la materia prima, material de acondicionamiento, productos intermedios o granel y producto terminado lo siguiente:	MAYOR	X
	a) Nombre del material (Denominación común Internacional, cuando corresponda)		
	b) Código de referencia interna		
	c) Referencia, si la hubiere de los libros oficiales		
	d) Fórmula química (cuando aplique)		
	e) Requisitos cual y cuantitativos con límites de aceptación (cuando aplique)		
	f) Las técnicas analíticas o procedimientos		
	g) Procedimiento de muestreo		
	h) Muestra del material impreso (cuando aplique)		
	i) Cantidad requerida para la muestra de retención		
	j) Condiciones de almacenamiento y precauciones		
	k) Proveedores aprobados y marcas comerciales (cuando aplique)		
	l) Descripción de la forma farmacéutica y detalle del empaque (cuando aplique)		
	m) Vida en anaquel (cuando aplique)		
11.2.3.	¿Realizan revisión periódica de las especificaciones?	MAYOR	X
	¿Están de acuerdo a los libros oficiales?	MAYOR	X
11.2.4	¿Disponen de una fórmula maestra para cada producto?	CRITICO	X
	¿Está la fórmula maestra actualizada y autorizada?	CRITICO	X
	¿Quién la actualiza y autoriza?	INFORMATIVO	
11.2.5	Contiene la fórmula maestra los datos siguientes:	MAYOR	X
	a) Nombre y código del producto correspondiente a su especificación?		
	b) ¿Descripción de la forma farmacéutica, potencia o concentración del principio activo y tamaño de lote?		
	c) Fórmula cual-cuantitativa expresada en el sistema métrico decimal, de las materias primas a emplearse, haciendo mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso, usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.		
	d) Lista de material de empaque primario y secundario a emplearse, indicando la cantidad de cada uno y el código que es exclusivo para cada material.		
	e) Indicación del rendimiento teórico con los límites de aceptabilidad?		
	f) Indicación de las áreas en las que deben ser realizadas cada una de las etapas del proceso y de los principales equipos a ser empleados?		
	g) ¿Instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso de producción, mencionando los distintos procedimientos relacionados con las etapas de producción y operación de equipos?		
	h) ¿Tienen instrucciones referentes a los controles a realizar durante el proceso de producción, indicando especificaciones del producto?		
	i) Tiene indicaciones para el almacenamiento de los productos (semielaborados o graneles y terminado), incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualquier otra condición de almacenamiento cuando las características del producto lo requieran.		

Continuación del apéndice 1.

	j) Existen precauciones especiales que deben tomarse en cuenta en las distintas etapas del proceso?		
	k) Nombres y firmas de las personas responsables en la emisión, revisión y aprobación de la fórmula maestra y fecha de la aprobación.		
11.2.6	¿Coinciden las fórmulas maestras de todos los productos fabricados con las presentadas en la documentación para obtención del registro sanitario?	CRITICO	X
	¿Sí se hace cambio de la fórmula cual-cuantitativa, estos cambios son comunicados y aprobados por la Autoridad Reguladora competente?	CRITICO	X
11.2.7	La orden de producción correspondiente a un lote, ¿es emitida por el departamento asignado para este fin?	MAYOR	X
	¿Quién la emite?	INFORMATIVO	
	Es una reproducción del registro de la fórmula maestra, ¿que al asignarle un número de lote se convierte en orden de producción?	MAYOR	X
	¿La orden de producción está autorizada por las personas asignadas?	MAYOR	X
11.2.8	Tiene la orden de producción además de lo indicado en la fórmula maestra la información siguiente:	MAYOR	X
	a) Código o número de lote.		
	b) Fecha de inicio y finalización de la producción.		
	c) Fecha de expiración del producto.		
	d) Firma de las personas que autorizan la orden de producción.		
	e) Número de lote de la materia prima y cantidades reales utilizadas de cada uno de ellos.		
	f) Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos.		
	g) Firma de las personas que intervienen y supervisan la ejecución de cada etapa de los procesos.		
	h) Resultados de los análisis del producto en proceso.		
	i) Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones.		
	j) Espacios para anotar rendimientos intermedios y reales.		
	k) Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento del producto a granel si fuera necesario.		
	l) Instrucciones para la toma de muestras en las etapas que sean necesarias.		
	¿Se adjuntan las etiquetas de fraccionamiento de las materias primas?	MAYOR	X
	¿Se adjuntan las etiquetas de identificación de áreas y equipos?	MAYOR	X
	Se registra en la orden de producción lo siguiente:		
	a) La liberación de áreas y equipos?	MAYOR	X
	b) ¿La fecha, hora de inicio y de finalización para cada etapa?	MAYOR	X
	c) Los valores de las variables operacionales a controlar durante el proceso?	MAYOR	X
	d) Fecha de emisión?	MAYOR	X
	e) Los rendimientos?	MAYOR	X
	f) Los resultados de los análisis del proceso?	CRITICO	X
	g) El personal responsable realiza la verificación de peso de las materias primas empleadas en la elaboración de cada lote?	MAYOR	X
11.2.9	Además de lo indicado en la fórmula maestra, incluye la orden de envasado y empaque lo siguiente:	MAYOR	X
	a) Código o número de lote		
	b) Cantidad del producto a envasar o empacar.		
	c) Fecha de inicio y finalización de las operaciones de acondicionamiento.		

Continuación del apéndice 1.

	d) Fecha de expiración para cada lote y vida útil del producto.		
	e) Firma de las personas que autorizan la orden de envase y empaque.		
	f) Número de lote, cantidades, tipos y tamaños de cada material de envase y empaque utilizado.		
	g) Firma de las personas que despacha, recibe y verifica los insumos.		
	h) Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos de envasado y empaque.		
	i) Hojas para el registro de controles durante el proceso de empaque y espacio para anotar observaciones hechas por el personal de empaque y control de calidad.		
	j) Muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de expiración y cualquier impresión suplementaria.		
	k) Cantidades de los materiales impresos de acondicionamiento que han sido devueltos al almacén o destruidos y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance.		
	l) Número de registro sanitario.		
	¿Rendimiento de la operación de empaque (cantidad real obtenida y conciliación)?	MAYOR	X
	¿Se registran la(s) fecha(s) y hora(s) de la operación de envasado y empaque?	MAYOR	X
	Se registran notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, ¿con la autorización escrita de la persona responsable?	MAYOR	X
11.3	PROCEDIMIENTOS Y REGISTROS		
11.3.1	¿Se dispone de procedimientos escritos para el control de la producción y demás actividades relacionadas?	MAYOR	X
	¿Se registra la ejecución de las actividades respectivas firmándolas de conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización?	MAYOR	X
	¿Queda registrado y justificado cualquier desviación de los procedimientos, por un evento atípico que afecta la calidad del producto?	CRITICO	X
11.3.2	¿Cada lote de producto cuenta con los registros generados en producción y control que garantizan el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados?	MAYOR	X
11.3.3	Control de Calidad o Garantía de Calidad revisan, aprueban y verifican todos los registros de producción y control de cada lote terminado, ¿así como los procedimientos escritos?	MAYOR	X
	¿Existe un procedimiento escrito para el manejo de la desviación en la producción?	MAYOR	X
	¿Se investiga ampliamente cualquier desviación no justificada?	MAYOR	X
	¿Se extiende la investigación a otros lotes producidos y a otros productos que puedan estar asociados con la discrepancia encontrada?	CRITICO	X
11.3.4	¿Existe un procedimiento escrito para el archivo y conservación de la documentación de un lote cerrado de producción incluyendo el certificado de análisis del producto terminado?	MAYOR	X
	Se recopila toda la documentación involucrada en la producción de un lote de producto terminado (orden de producción, orden de envasado y empaque, etiquetas, ¿muestras del material de empaque codificado)?	MAYOR	X
	¿Se conserva esta documentación archivada por lo menos hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote?	MAYOR	X
	Se lleva registro correlativo/ secuencial y rastreado de cada producción?	CRITICO	X

Continuación del apéndice 1.

11.3.5	Existen procedimientos y registros escritos correspondientes a las actividades realizadas sobre:		
12.1.1	a) mantenimiento, limpieza y desinfección de instalaciones, áreas y servicios.	MAYOR	X
	b) uso, mantenimiento, limpieza y desinfección de equipos y utensilios.	MAYOR	X
	c) desinfección y mantenimiento de tuberías y de las tomas de fluidos.	MAYOR	X
	d) calibración de equipo.	MAYOR	X
	e) asignación de número de lote.	MAYOR	X
	f) capacitación del personal (inducción, específica, continua).	MAYOR	X
	g) uso, lavado y secado de uniformes.	MAYOR	X
	h) control de las condiciones ambientales (controles microbiológicos de ambiente y superficies).	MAYOR	X
	i) prevención y exterminio de plagas con insecticidas, y agentes de fumigación, aprobados por la autoridad sanitaria respectiva.	MAYOR	X
	j) recolección, clasificación y manejo de basuras y desechos.	MAYOR	X
	k) muestreo (materiales y productos)	MAYOR	X
	l) validaciones	MAYOR	X
	¿Cada procedimiento escrito tiene claramente definido el propósito, alcance, referencias y responsabilidades?	MAYOR	X
PRODUCCION			
12.1	GENERALIDADES		
12.1.1	Existen procedimientos o instrucciones escritas para el manejo		
12.1.2	de materiales, graneles y productos en las operaciones de:		
	- Cuarentena	MAYOR	X
	- Etiquetado	MAYOR	X
	- Muestreo	MAYOR	X
	- Almacenamiento	MAYOR	X
	- Despacho	MAYOR	X
	- Elaboración	MAYOR	X
	- Envasado	MAYOR	X
	- Distribución	MAYOR	X
	¿Se lleva registro de la ejecución de estos?	MAYOR	X
	¿La operación de envasado se realiza en línea?	INFORMATIVO	
	En caso que no se realiza en línea existen procedimientos escritos?	MAYOR	X
	¿Los productos líquidos o semisólidos se envasan en su totalidad en su presentación final?	MAYOR	X
12.1.3	¿Se evita cualquier desviación a las instrucciones o procedimientos?	MAYOR	X
	¿Las desviaciones en las instrucciones o procedimientos son aprobadas por escrito, por la persona asignada con participación del departamento de control de calidad?	MAYOR	X
12.1.4	¿Los reprocesos se efectúan solamente en casos en donde la calidad del producto no es afectada y reúne todas las especificaciones del mismo?	MAYOR	X
	¿Se evalúa el reproceso de conformidad con un procedimiento definido y autorizado, una vez realizada la evaluación de los riesgos existentes?	MAYOR	X
	¿Se registra y se le asigna un nuevo número al lote reprocesado?	MAYOR	X
12.1.5	¿Existen registros de los controles de proceso y forman parte de toda la documentación del lote del producto fabricado?	MAYOR	X
12.1.6	¿Se evita la mezcla de productos diferentes o lotes distintos del mismo producto en la misma área?	CRITICO	X
	¿En el área de empaque secundario existen líneas identificadas, definidas y separadas para cada producto que se está empacando?	CRITICO	X

Continuación del apéndice 1.

12.1.7	Se identifica durante todo el proceso todos los materiales, graneles, equipos y áreas utilizadas con una etiqueta que tenga la siguiente información:		
	- nombre del producto que se está elaborando.	MAYOR	X
	- número de lote o código.	MAYOR	X
	- fase del proceso.	MAYOR	X
	- fecha.	MAYOR	X
12.1.8	¿La toma de la muestra de los productos intermedios y productos terminados se basan en criterios estadísticos que contemplan la aleatoriedad y representatividad?	INFORMATIVO	
	¿Existen Registros?	MAYOR	X
	¿Esta se realiza en el área de producción?	MAYOR	X
12.1.9	¿Las áreas y los equipos son destinados únicamente para la producción de medicamentos?	MAYOR	X
12.2	PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y MICROBIANA EN LA PRODUCCIÓN		
12.2.1, 12.2.2	¿Existen procedimientos escritos que indiquen medidas preventivas para evitar la contaminación cruzada en todas las fases de producción, los productos y materiales?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
	Para evitar la contaminación cruzada se tiene:	CRITICO	X
	a) Esclusas (cuando aplique).		
	b) Áreas con diferenciales de presión.		
	c) Sistema de inyección y extracción que garantice la calidad de aire.		
	d) Ropa protectora dentro de las áreas en las que se elaboren productos.		
	e) Procedimientos de limpieza y desinfección.		
	f) Pruebas para detectar residuos, (trazas) en los productos altamente activos (Cuando aplique).		
	g) Etiquetas que indique la situación del estado de limpieza del equipo y áreas.		
	¿Los materiales y productos son protegidos de la contaminación?	INFORMATIVO	
	¿Los frascos son transferidos al área de llenado protegidos de la contaminación ambiental?	INFORMATIVO	
	¿La transferencia de semielaborados o graneles entre una etapa y otra, se realiza de tal forma que evite la contaminación de los mismos?	INFORMATIVO	
12.2.3	¿Se verifica la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada?	CRITICO	X
12.2.4	¿Existen procedimientos escritos para evitar la contaminación con microorganismos patógenos y mantener los recuentos microbianos dentro de especificaciones de los productos no estériles?	CRITICO	X
	¿Se cumplen y están validados?	CRITICO	X
12.30	CONTROLES EN PROCESO		
12.3.1	Antes de iniciar las operaciones de producción, ¿se realiza el despeje del área, que los equipos estén limpios y libres de materiales, productos y documentos de una operación anterior y cualquier otro material extraño al proceso de producción?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
12.3.2	¿Se realizan controles durante el proceso en las distintas etapas de producción?	CRITICO	X
	¿Estos controles se realizan dentro de las áreas de producción?	INFORMATIVO	
	¿Estos controles no ponen en riesgo la producción del producto?	CRITICO	X
12.3.3	¿Se realizan controles en línea durante el envasado y empaque?	CRITICO	X

Continuación del apéndice 1.

	Estos controles incluyen los siguiente:		
	a) Revisión general de los envases.	MAYOR	X
	b) Verificación de la cantidad de material de acondicionamiento.	MAYOR	X
	c) Verificar que el código o número de lote y la fecha de expiración sean los correctos y legibles.	CRITICO	X
	d) Verificar el funcionamiento correcto de la línea.	MAYOR	X
	e) Se verifica la integridad de los cierres.	MAYOR	X
	Si se utilizan máquinas automáticas para controlar dimensiones, pesos, etiquetas, prospectos, códigos de barras, ¿se verifica su correcto funcionamiento (Cuando aplique)?	MAYOR	X
	¿Las unidades descartadas por sistemas automáticos, en caso de reintegrarse a la línea son previamente inspeccionadas y autorizadas por personal con responsabilidad asignada (Cuando Aplique)?	MAYOR	X
12.3.4	¿Existe un programa y procedimiento escrito para realizar los controles microbiológicos de superficie?	MAYOR	X
	¿Se llevan registros de estos controles?	MAYOR	X
	En caso de que estos controles microbiológicos se salgan de los límites específicos ¿se realiza alguna medida correctiva?	CRITICO	X
	¿Cuál?	INFORMATIVO	
	¿Se realizan controles microbiológicos en forma inmediata después de la medida correctiva?	MAYOR	X
	¿Existen registros de todo lo que se efectuó?	CRITICO	X
12.3.5	Se llevan los controles ambientales durante el proceso, cuando estos sean requeridos (temperatura, ¿humedad)?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
12.3.6	¿Se inspecciona y verifica material impreso antes de la codificación del número de lote y fecha de vencimiento de cada producción?	MAYOR	X
	¿Existe registro de esta actividad?	MAYOR	X
	¿Los envases primarios vacíos impresos llevan número de lote y fecha de vencimiento, cuando aplique?	MENOR	X
	¿Si los envases primarios vacíos no llevan lote y fecha de vencimiento, se codifican manual o automáticamente?	INFORMATIVO	
	¿Si la impresión de etiquetas y estuches se realizan fuera de la línea de empaque, la operación se lleva a cabo en un área exclusiva?	MAYOR	X
	¿Se codifican por sistema manual o automático?	INFORMATIVO	
	¿Existe registro de la persona que realiza la actividad?	MAYOR	X
	¿Se verifica por personal autorizado el correcto número de lote y fecha de vencimiento?	MAYOR	X
	¿La información impresa o estampada es legible e indeleble?	MAYOR	X
12.3.7	¿Se efectúa la operación de etiquetado o empaque final después del envasado y cierre?	MAYOR	X
	Cuando no se realiza en línea, ¿se toman la medida para asegurar que no haya confusión o errores en el etiquetado y empaque final?	MAYOR	X
	¿Como se dispensan las etiquetas?	INFORMATIVO	
	¿Existe un procedimiento escrito donde se indican medidas de seguridad que se deben tomar para evitar mezclas y confusiones de las etiquetas o cualquier material de acondicionamiento durante el empaque?	MAYOR	X
12.3.8	¿Las muestras tomadas de la línea de envasado y empaque para análisis, se descartan después de ser analizadas?	MAYOR	X
12.3.9	¿Se investiga cualquier desviación significativa del rendimiento esperado del lote de un producto?	MAYOR	X
	¿Existen registros de esta desviación y de la investigación realizada?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

12.3.10	¿Existen procedimientos escritos establecidos para la conciliación de las etiquetas o material de acondicionamiento impreso entregadas, usadas, devueltas en buen estado y destruidas?	MAYOR	X
	¿Se realiza una evaluación de las diferencias encontradas?	MAYOR	X
	¿Se investigan las causas de estas diferencias?	MAYOR	X
	¿Existen registros de estos resultados, conclusiones y de las acciones correctivas?	MAYOR	X
	¿El material impreso y codificado sobrante se destruye?	MAYOR	X
	¿Existen registros de esta destrucción?	MAYOR	X
	¿El material impreso no codificado sobrante, se devuelve al almacén de material de acondicionamiento?	MAYOR	X
	¿Existen registros de este material devuelto?	MAYOR	X
GARANTIA DE CALIDAD			
13.1	GENERALIDADES		
13.1.1	¿Existe una política de calidad definida y está documentada?	CRITICO	X
	¿Garantía de Calidad cuenta con el respaldo y compromiso de la dirección de la empresa?	MAYOR	X
	¿Hay evidencia de este respaldo y compromiso?	MAYOR	X
	¿Garantía de Calidad exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa?	MAYOR	X
	¿Existe en la empresa el personal competente que coordine el sistema de garantía de la calidad?	MAYOR	
	¿La política de calidad es divulgada en todos los niveles?	MAYOR	X
	¿Existen procedimientos escritos para esta divulgación?	MAYOR	X
13.1.2	El sistema de garantía de calidad debe asegurar que:		
	a) Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las buenas prácticas de manufactura?	CRITICO	X
	Se disponen de protocolos y registros de todos los productos de manera que se verifica, ¿que cada lote de producto es fabricado y controlado correctamente de acuerdo con los procedimientos definidos?	MAYOR	X
	Si en la revisión de los registros de producción se detectan desvíos de los procedimientos establecidos, ¿garantía de calidad es responsable de asegurar su completa investigación y que las conclusiones finales estén justificadas?	MAYOR	X
	¿Se mantienen documentos originales de todos los procedimientos y registros de distribución de las copias autorizadas?	MAYOR	X
	b) Esten claras las especificaciones de operaciones de producción y control?	MAYOR	X
	c) El personal directivo tenga las responsabilidades claramente especificadas y divulgadas?	MAYOR	X
	d) Se tengan los requisitos establecidos para la adquisición y utilización de los materiales?	MAYOR	X
	e) Se realice la evaluación y aprobación de los diferentes proveedores?	MAYOR	X
	f) Todos los controles durante el proceso sean llevados a cabo de acuerdo a procedimientos establecidos?	MAYOR	X
	g) El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.	MAYOR	X
	h) Exista un procedimiento para la recopilación de toda la documentación del producto que se ha elaborado?	MAYOR	X
	i) Los medicamentos sean liberados para la venta o suministro con la autorización de la persona calificada y asignada para hacerlo?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	j) Los medicamentos sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil?	MAYOR	X
	k) Verifica que se realizan periódicamente la autoinspección y auditoría de calidad mediante el cual se evalúe la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad?	MAYOR	X
	l) Verifica que existan y ejecuten los procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos?	MAYOR	X
	m) ¿Verifica que exista, se ejecute y se cumpla el plan maestro de validación?	MAYOR	X
	¿Da seguimiento a las actividades de validación?	MAYOR	X
	¿Garantía de Calidad verifica el cumplimiento de los planes de capacitación del personal?	MAYOR	X
	¿Se archiva la documentación de cada lote producido?	MAYOR	X
	CONTROL DE CALIDAD		
14.1	GENERALIDADES		
14.1.1	¿Tiene control de calidad toda la documentación para asegurar la calidad de los materiales y los productos?	CRITICO	X
	Control de Calidad realiza controles:		
	Fisicoquímicos	CRITICO	X
	Microbiológicos	CRITICO	X
	¿Está establecido un flujo claramente definido de muestras y documentación?	MAYOR	X
14.1.2	¿El laboratorio fabricante cuenta con una unidad de control de calidad?	CRITICO	X
	¿Control de calidad interviene en todas las operaciones y decisiones que afectan la calidad del producto?	MAYOR	X
14.1.3	¿La unidad de control de calidad es independiente de producción?	CRITICO	X
	¿A quién reporta?	INFORMATIVO	
	¿Esta unidad está bajo el cargo de un profesional farmacéutico o un profesional calificado?	CRITICO	X
	¿Qué profesión tiene?	INFORMATIVO	
	¿Control de calidad cuenta con los recursos que garanticen la confiabilidad en la toma de las decisiones?	MAYOR	X
14.1.4	La unidad de control de calidad tiene las siguientes obligaciones:		
	a) Valida y aplica todos sus procedimientos.	MAYOR	X
	b) Conserva las muestras de referencia o retención de materiales y productos.	MAYOR	X
	c) Garantiza el etiquetado correcto de los materiales y productos.	MAYOR	X
	d) Realiza la estabilidad de los productos.	MAYOR	X
	e) Participa en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto.	MAYOR	X
	f) Aprueba o rechaza los materiales y productos.	MAYOR	X
	¿Existen procedimientos escritos de estas actividades?	MAYOR	X
	¿Existen registros de la ejecución de todas estas actividades?	MAYOR	X
14.1.5	¿Cada lote de producto terminado es aprobado por la persona responsable, previa evaluación de las especificaciones establecidas, incluyendo las condiciones de producción, análisis en proceso y la documentación para su aprobación final?	CRITICO	X
	¿Hay personal con responsabilidad asignada y destinado a inspeccionar los procesos de producción (propios y de terceros)?	MAYOR	X
14.1.6	¿Se investigan y documentan las desviaciones de los parámetros establecidos?	MAYOR	X
	¿Se da seguimiento de las acciones correctivas?	MAYOR	X
	¿Se documentan?	MAYOR	X
14.1.7	¿Tiene acceso el personal de control de calidad a las áreas de producción con fines de muestreo, inspección e investigación?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

14.1.8	¿Tiene la unidad de control de calidad el equipo necesario para realizar los análisis?	CRITICO	X
	Adjuntar listado de equipos.	INFORMATIVO	
	En caso de no tener el equipo especializado para realizar un análisis específico, ¿Contrata los servicios de un Laboratorio de Control de Calidad externo, que está debidamente autorizado por la autoridad reguladora?	CRITICO	X
	¿Qué análisis se realizan en el Laboratorio de Control de Calidad externo?	INFORMATIVO	
	El laboratorio contratado, ¿posee toda la información técnica necesaria para que pueda realizar los controles en total concordancia con las técnicas de control de la empresa titular?	CRITICO	X
	¿El laboratorio de control de calidad de la empresa titular, recibe del laboratorio contratado los resultados de los ensayos y tiene acceso a todos los datos para verificar estos resultados?	CRITICO	X
14.1.9	¿Hay un programa de mantenimiento preventivo para todos los equipos?	MAYOR	X
	¿Existen registros que acrediten el cumplimiento del programa?	MAYOR	X
	¿Hay un programa de calibración para los equipos?	MAYOR	X
	¿Se indica en el mismo cuales operaciones son realizadas en forma interna y cuales por servicios contratados?	INFORMATIVO	
	Los equipos ¿están correctamente rotulados indicando la vigencia de la calibración?	MAYOR	X
	Fecha de su última calibración:	INFORMATIVO	
	En el caso de calibraciones internas ¿el laboratorio cuenta con patrones certificados?	CRITICO	X
	¿Existen los certificados correspondientes?	MAYOR	X
14.2	DOCUMENTACIÓN		
14.2.1	La unidad de control de calidad tiene a su disposición la documentación siguiente:		
	a) Especificaciones escritas de los materiales, producto semielaborado y producto terminado?	CRITICO	X
	b) Procedimiento escrito para manejo de muestra de retención.?	MAYOR	X
	c) Metodología analítica escrita de cada materia prima y producto terminado, con su referencia.?	CRITICO	X
	d) Procedimientos escritos de control de calidad y los resultados de las pruebas de materiales, productos, áreas y personal?	CRITICO	X
	¿Existen registros de los informes o certificados analíticos de las pruebas de materiales, productos, áreas y personal?	CRITICO	X
	Los analistas ¿disponen de registro de laboratorio foliado en el que se registran los resultados de laboratorio?	INFORMATIVO	
	¿Están los cálculos fechados y firmados por el analista?	MAYOR	X
	Si se observan modificaciones de datos, la enmienda realizada ¿está fechada, firmada y permite visualizar el dato original?	MAYOR	X
	e) Los formatos para los informes o certificados analíticos?	MAYOR	X
	En caso de contar con sistemas computarizados para la obtención de datos, los mismos ¿permiten ser verificados?	MAYOR	X
	¿Están los resultados y graficas impresos y archivados?	MAYOR	X
	f) Existen registro de los resultados de las condiciones ambientales de las áreas de producción? Cuando aplique.	MAYOR	X
	g) Procedimientos escritos de validación de todos los métodos de ensayo?	CRITICO	X
	¿Existen registros de validación de cada uno de los métodos de ensayo?	CRITICO	X
	h) Procedimientos escritos para la calibración de instrumentos y equipos?	MAYOR	X
	¿Existen registros para la calibración de instrumentos y equipos?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	Los certificados o informes de calibración ¿indican la trazabilidad a patrones?	MAYOR	X
	Los certificados o informes de calibración ¿indican la incertidumbre de la medida correspondiente?	MAYOR	X
	i) Procedimientos escritos del mantenimiento del equipo?	MAYOR	X
	¿Existen registros del mantenimiento del equipo?	MAYOR	X
	j) Procedimientos escritos de selección y calificación de proveedores?	MAYOR	X
	¿Existe un registro de proveedores aprobados?	MAYOR	X
	¿Existe un programa de evaluación y auditorías a proveedores?	MAYOR	X
	¿Existen registros de estas evaluaciones y auditorías?	MAYOR	X
	¿Se realiza una evaluación de los resultados?	MAYOR	X
	¿Se adoptan medidas cuando los resultados no son favorables?	MAYOR	X
	k) Procedimientos escritos y programa de desinfección de áreas.?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
	l) Procedimientos escritos para el uso de todo el instrumental?	MAYOR	X
	m) Procedimiento escrito para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado?	MAYOR	X
	n) Procedimiento escrito para el mantenimiento de instalaciones de control de calidad.?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	ñ) Procedimientos escritos para la recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares.	MAYOR	X
	o) Procedimiento escrito para el manejo y desecho de solventes.	MAYOR	X
	p) Procedimiento escrito para el lavado de cristalería?	MAYOR	X
14.2.2	¿Control de Calidad conserva toda la documentación relativa a un lote según la legislación de cada país?	MAYOR	X
14.3	MUESTREO		
14.3.1	Existen procedimientos escritos para el muestreo de:		
	- materias primas	MAYOR	X
	- materiales de envase y empaque	MAYOR	X
	- producto intermedio o semielaborado	MAYOR	X
	- producto terminado	MAYOR	X
	Estos procedimientos contemplan la siguiente información:		
	a) el método de muestreo.	MAYOR	X
	b) el equipo que debe utilizarse.	MAYOR	X
	Tienen el equipo necesario para el muestreo.	MAYOR	X
	El equipo se conserva en buen estado y está debidamente almacenado e identificado.	MAYOR	X
	c) la cantidad de muestra que debe recolectarse.	MAYOR	X
	d) Instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra.	MAYOR	X
	e) tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra.	MAYOR	X
	f) identificación de los recipientes muestreados.	MAYOR	X
	g) precauciones especiales que deben observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril o de uso delicado.	MAYOR	X
	h) condiciones de almacenamiento.	MAYOR	X
	i) instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo.	MAYOR	X
	¿Existe registro que garantice el cumplimiento de los procedimientos de muestreo?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

14.3.2.	La cantidad de muestra que se recolecta es estadísticamente representativa del lote de:		
	- materias primas	MAYOR	X
	- materiales de envase y empaque	MAYOR	X
	- producto intermedio o semielaborado	MAYOR	X
	- producto terminado	MAYOR	X
	¿El número de envases muestreados coincide con el procedimiento de muestreo?	MAYOR	X
	¿Se realiza muestreo y análisis de identidad del contenido de cada recipiente de materia prima?	MAYOR	X
14.3.3	Las muestras están identificadas con una etiqueta que tiene la siguiente información:		
	a) Nombre del material o producto	MAYOR	X
	b) Cantidad	MAYOR	X
	c) Número de lote	MAYOR	X
	d) Fecha de muestreo	MAYOR	X
	e) Recipientes de los que se han tomado las muestras	MAYOR	X
	f) Nombre y firma de la persona que realiza el muestreo	MAYOR	X
14.3.4	Se conservan muestras de referencia de cada lote de:		
	a) ingredientes activos	MAYOR	X
	b) producto terminado	MAYOR	X
	¿Las muestras de referencia de cada lote, deben almacenarse hasta un año después de la fecha de expiración?	MAYOR	X
	¿La cantidad de las muestras de referencia es suficiente para permitir al menos un análisis completo de acuerdo al procedimiento?	MAYOR	X
	¿Las muestras de referencia de producto terminado se conservan en su empaque final?	MAYOR	X
	¿Las muestras de referencia de producto terminado se mantienen en las condiciones de almacenamiento según especificación del producto?	MAYOR	X
	¿Se realizan exámenes visuales de las muestras de referencia por lo menos una vez al año?	INFORMATIVO	
	¿Se mantienen registros de estas inspecciones y en caso de encontrar desviaciones, se documentan las acciones correctivas?	INFORMATIVO	
14.4	METODOLOGIA ANALITICA		
14.4.1	¿Tienen todos los métodos analíticos por escrito?	MAYOR	X
	¿Los métodos analíticos empleados están aprobados y validados?	CRITICO	X
	¿Existe un programa de validación de los métodos analíticos utilizados?	MAYOR	X
	¿Existe registro de cumplimiento de este programa?	CRITICO	X
14.4.2	Los formatos de informes o certificados analíticos tienen la siguiente información registrada:	MAYOR	X
	a) Nombre del material o producto.		
	b) Forma farmacéutica (cuando aplique).		
	c) Presentación farmacéutica (cuando aplique).		
	d) Número de lote.		
	e) Nombre del fabricante y proveedor, cuando se declare.		
	f) Referencias de las especificaciones y procedimientos analíticos pertinentes.		
	g) Resultados de los análisis, con observaciones, cálculos, gráficas, cromatogramas y referencias.		
	h) Fechas de los análisis.		
	i) Firma registrada de las personas que realizan los análisis.		
	j) Firma registrada de las personas que verifican los análisis y los cálculos.		

Continuación del apéndice 1.

	k) Registro de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado.		
	¿Los informes se encuentran accesibles y tienen la información indicada anteriormente?	MAYOR	X
14.4.3	¿Existen procedimientos escritos para realizar todos los controles durante el proceso de producción de acuerdo a los métodos aprobados por Control de Calidad?	CRITICO	X
	¿Hay personal asignado para realizar los controles en proceso, durante el proceso de producción?	MAYOR	X
	¿Se ha capacitado el personal para esta función?	MAYOR	X
	¿Existen registros de los resultados de los controles en proceso?	CRITICO	X
14.4.4	De acuerdo a condiciones definidas y escritas se prepara y se conserva los:		
	a) Reactivos Químicos		
	b) Medios de Cultivo		
	c) Cepas de Referencia		
	d) Patrones de referencia		
	a) Reactivos Químicos		
	Dispone de los reactivos necesarios para la realización de los análisis físico químicos de rutina?	INFORMATIVO	
	¿Existen procedimientos escritos para la preparación, uso y conservación de cada una de las soluciones valoradas?	MAYOR	X
	A los reactivos recibidos (se les rotula con fecha de recepción, de apertura y de vencimiento).	MAYOR	X
	¿Se mantiene un control de las fechas de expiración de estos reactivos?	MAYOR	X
	b) Medios de Cultivo		
	¿Dispone de los medios de cultivo necesarios para realizar los controles microbiológicos de rutina?	INFORMATIVO	
	¿Se encuentran dentro del período de validez?	MAYOR	X
	¿Existen procedimientos escritos para la preparación de cada uno de los medios de cultivo?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	Los medios de cultivo deshidratados ¿se almacenan en condiciones de humedad y temperatura indicadas por el fabricante?	MAYOR	X
	¿Se registran los parámetros de cada ciclo de esterilización de medios de cultivo?	MAYOR	X
	¿Se realiza el test de promoción de crecimiento cada vez que se utilizan nuevos lotes de medios de cultivo?	MAYOR	X
	c) Cepas de referencia		
	¿Existen cepas microbianas de referencia?	INFORMATIVO	
	En caso de existir ¿son certificadas por un organismo reconocido internacionalmente?	CRITICO	X
	¿Existe registro de identificación y uso de cepas?	MAYOR	X
	Está establecida la frecuencia de los repiques/ resiembras?	MAYOR	X
	Se registran los repiques/resiembras?	MAYOR	X
	¿Se llevan a cabo controles periódicos para verificar la identidad morfológica y bioquímica de estas?	MAYOR	X
	¿Se mantiene un control de la fecha de expiración de estas cepas?	MAYOR	X
	¿Se realizan ensayos de determinación de potencia de antibióticos, cuando aplique?	CRITICO	X
	Se efectúa la verificación estadística de la determinación de potencia y validez del ensayo, cuando aplique.	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	¿Cuentan con áreas o sectores asignados para la preparación de muestras, lavado y acondicionamiento de materiales y preparación de medios de cultivo?	CRITICO	X
	¿El sector de microbiología, cuenta con un sistema para descontaminación bacteriana?	CRITICO	X
	¿Existe procedimiento escrito para el manejo y eliminación de desechos químicos y microbiológicos?	MAYOR	X
	¿Son eliminados en forma sanitaria a intervalos regulares y frecuentes evitando la contaminación?	CRITICO	X
	d) Patrones de referencia		
	¿Existen patrones y materiales de referencia?	INFORMATIVO	
	¿Se llevan los registros de los patrones primarios?	MAYOR	X
	¿Se llevan los registros de los patrones secundarios?	MAYOR	X
	¿Se llevan los registros de los materiales de referencia?	MAYOR	X
	¿Todos los patrones secundarios y materiales de referencia tienen certificado analítico vigente?	MAYOR	X
	¿Se mantiene un control de las fechas de expiración de estos patrones?	MAYOR	X
	¿Existen procedimientos escritos para la preparación, uso y conservación de cada uno de los patrones secundarios y materiales de referencia?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	
14.4.5	Cada envase de reactivos químicos, medios de cultivo, cepas y patrones de referencia, preparados en el laboratorio lleva una etiqueta de identificación con la siguiente información: a) Nombre b) Concentración - Factor de Normalización (cuando aplique) c) Fecha de preparación y valoración (cuando aplique) d) Nombre y firma de la persona que realizó la preparación (cuando aplique) e) Fecha de revaloración (cuando aplique) f) Fecha de vencimiento g) Condiciones de almacenamiento h) Categoría de seguridad i) Referencia al procedimiento	MAYOR	X
14.5	ESTABILIDAD		
14.5.1	¿La unidad de control de calidad realiza estudios de estabilidad de los productos terminados, con el fin de garantizar que el producto cumpla con las especificaciones de calidad durante su vida útil?	CRITICO	X
	¿Dichos estudios de estabilidad se determinan antes de la comercialización?	CRITICO	X
	¿Se realizan estudios de estabilidad después de cualquier modificación significativa en la fabricación de los productos?	CRITICO	X
	¿Existen los estudios de estabilidad acelerada?	CRITICO	X
	¿Existen los estudios de estabilidad en estante o de largo plazo?	CRITICO	X
14.5.2	¿Existe un programa permanente para la determinación de la estabilidad de los productos?	MAYOR	X
	¿Se cumple el programa?	CRITICO	X
	¿Existen protocolos de estudios de estabilidad de los productos?	CRITICO	X
	El protocolo incluye:	CRITICO	X
	a) Descripción completa del producto objeto del estudio?		
	b) Parámetros controlados y métodos analíticos validados que demuestren la estabilidad del producto de acuerdo a las especificaciones establecidas?		
	c) Cantidades suficientes de muestras para cumplir con el programa?		
	d) Cronograma de los ensayos analíticos a realizar para cada producto?		

Continuación del apéndice 1.

	e) Condiciones especiales de almacenamiento?		
	f) Un resumen y datos obtenidos incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio?		
	¿Un número suficiente de lotes?		
14.5.3	¿Las fechas de caducidad y las condiciones de almacenamiento de los productos son establecidas basándose en los estudios de estabilidad?	CRITICO	X
	VALIDACION		
16.1	GENERALIDADES		
16.1.1	¿Existe un plan maestro de validación?	CRITICO	
	El plan maestro de validación contempla lo siguiente:		
	a) Recursos y responsables de su ejecución?	MAYOR	
	b) Identificación de los sistemas y procesos a validarse?	MAYOR	
	c) Documentación y procedimientos escritos, instrucciones de trabajo y estándares (normas nacionales e internacionales que apliquen)	MAYOR	
	d) Lista de validación: instalaciones físicas, procesos, productos	MAYOR	
	e) Criterios de aceptación claves	MAYOR	
	f) Formato de los protocolos	MAYOR	
	g) Cada actividad de la validación incluida la revalidación. (Programa de Validación y Revalidación)	MAYOR	
	¿Está incluido en el plan maestro de validación, control de calidad?	MAYOR	
	¿Garantía de Calidad da seguimiento a las actividades del programa?	CRITICO	
	El programa de validación incluye:		
	a) Cronograma	MAYOR	
	b) Ubicación de cada actividad	MAYOR	
	c) Responsables de la ejecución	MAYOR	
	d) Los procesos de importancia crítica se validan	INFORMATIVO	
	¿Prospectivamente? Sus. Críticos, Equipos Nuevos		
	¿Retrospectivamente? Ninguno		
	¿Concurrentemente? Equipos y Sistemas		
	¿Se cumplen los plazos establecidos en los programas de validación y revalidación?	MAYOR	
16.1.2	¿Existe un comité multidisciplinario responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación?	MAYOR	
16.2	DE LA CONFORMACIÓN DE EQUIPOS		
	¿Existen equipos conformados por personal calificado en los diferentes aspectos a validar?	CRITICO	
	¿El personal que participa en las actividades ha recibido capacitación en el tema de validación?	MAYOR	
16.3	PROTOCOLOS E INFORMES		
	¿Los protocolos de validación están aprobados?	CRITICO	
	Los protocolos de validación incluyen lo siguiente:		
	a) Procedimiento para la realización de la validación	MAYOR	
	b) Criterios de aceptación	MAYOR	
	c) Informe final aprobado de Resultados y conclusiones	CRITICO	
	La documentación de validación esta resguardada y se localiza fácilmente	MAYOR	
16.4	CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN		
	Se realizan y documentan las calificaciones y/o validaciones de:		
	a) Equipos de producción y control de calidad	CRITICO	
	b) Métodos analíticos	CRITICO	
	c) Procesos de producción de no estériles	CRITICO	
	d) Procesos de producción de estériles (ver anexo A Productos Estériles)	CRITICO	

Continuación del apéndice 1.

	e) Procedimientos de limpieza	CRITICO
	f) Sistema de agua	CRITICO
	g) Sistema de aire	CRITICO
	h) Sistema de vapor. (calderas y otros) Cuando aplique.	CRITICO
	i) Instalaciones	CRITICO
	j) Sistemas informáticos (cuando aplique)	CRITICO
16.5	DE NUEVA FÓRMULA	
	Cuando se realizan cambios en la formulación o en el método de preparación, ¿se toman las medidas para demostrar que las modificaciones realizadas aseguran un producto con la calidad exigida?	CRITICO
	¿Tiene el laboratorio procedimientos escritos para documentar el control de cambios?	CRITICO
16.6	DE LA VALIDACIÓN DE MODIFICACIONES	
	Se valida toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos, ¿áreas de fabricación y materiales?	MAYOR
	¿Todos los cambios son requeridos formalmente, documentados y aprobados por el comité multidisciplinario?	MAYOR
	¿Se evalúan estos cambios para determinar si es necesario una revalidación?	MAYOR
16.7	REVALIDACIÓN	
	¿Se establecen los criterios para evaluar los cambios que dan origen a una revalidación?	CRITICO
	¿Se realizan análisis de tendencia para evaluar la necesidad de revalidar a efectos de asegurar que los procesos y procedimientos sigan obteniendo los resultados deseados?	MAYOR
	¿Se han definido tiempos para revalidar los procesos, equipos, métodos y sistemas críticos?	MAYOR
	QUEJAS, RECLAMOS Y RETIRO DE PRODUCTOS	
17.1	GENERALIDADES	
	Existen procedimientos escritos sobre el manejo de:	
	a) Quejas o Reclamos.	MAYOR
	b) Retiro de productos del mercado.	MAYOR
	¿Existe un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando tenga un defecto o exista sospecha de ello, según procedimiento?	CRITICO
17.2	QUEJAS Y RECLAMOS	
17.2.1	¿El procedimiento indica quien es la persona responsable de atender las quejas o reclamos?	MAYOR
	¿El procedimiento indica que medida deben de adoptarse en conjunto con el personal de otros departamentos involucrados?	MAYOR
	¿Quien coordina la recepción y seguimiento de las quejas o reclamos?	INFORMATIVO
17.2.2	El procedimiento sobre el manejo de quejas o reclamos de productos tiene la siguiente información:	
	a) Nombre del producto.	MAYOR
	b) Forma y presentación farmacéutica.	MAYOR
	c) Código o número de lote del producto.	MAYOR
	d) Fecha de expiración.	MAYOR
	e) Nombre y datos generales de la persona que realizó el reclamo.	MAYOR
	f) Fecha del reclamo.	MAYOR
	g) Motivo del reclamo.	MAYOR
	h) Revisión de las condiciones del producto cuando se recibe.	MAYOR
	i) Investigación que se realiza.	MAYOR
	j) Determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas.	MAYOR

Continuación del apéndice 1.

17.2.3	¿Se evalúan otros lotes relacionados con el producto al cual se refiere la queja o reclamo, se indica en el procedimiento escrito?	MAYOR
	¿Se documenta esta evaluación?	MAYOR
17.2.4	¿Se registran todas las acciones y medidas generadas como resultado de la investigación de una queja, se indica en el procedimiento escrito?	MAYOR
	¿El registro es claro e identifica el lote o lotes investigados?	MAYOR
17.2.5	¿Se realizan revisiones periódicas para evaluar las tendencias de las quejas de manera que se puedan tomar acciones preventivas, se indica en el procedimiento escrito?	MAYOR
	¿Se documenta esta revisión periódica?	MAYOR
17.2.6	¿Informa el Fabricante a la Autoridad Reguladora sobre acciones o medidas específicas tomadas como resultado de una queja o reclamo grave, se indica en el procedimiento escrito?	MAYOR
17.3	RETIROS	
17.3.1	¿Está definido en sus procedimientos que la orden de retiro de un producto del mercado es una decisión del mismo laboratorio o de la Autoridad Reguladora?	MAYOR
17.3.2	¿Existe un responsable de la coordinación del proceso de retiro de un producto del mercado y es totalmente independiente del departamento de ventas?	CRITICO
	¿Se indica en el procedimiento escrito quien es el responsable del proceso?	MAYOR
17.3.3	¿Existe un procedimiento escrito, actualizado para retirar productos del mercado?	MAYOR
	¿El procedimiento contempla que se debe elaborar un registro y un informe final?	MAYOR
	¿Se registran las verificaciones del procedimiento?	MAYOR
17.3.4	¿Los registros de Distribución están disponibles y son de fácil acceso en el caso que se tuviera que recuperar un producto del mercado?	MAYOR
	¿El responsable del proceso tiene acceso a estos registros?	MAYOR
17.3.5	¿Existen registros del retiro y un informe final del retiro de productos del mercado?	MAYOR
	¿Quién recibe copia del informe final?	INFORMATIVO
17.3.6	Los productos retirados se identifican y almacenan independientemente, en un área segura mientras se espera la decisión de su destino final.	MAYOR
	AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD	
18.1	AUTOINSPECCIÓN	
18.1.1	GENERALIDADES	
	¿Realiza el laboratorio fabricante autoinspecciones y auditorias periódicas?	CRITICO
18.1.2	¿Tiene el laboratorio fabricante un procedimiento y programa de autoinspecciones que contempla todos los aspectos de las buenas prácticas de manufactura?	CRITICO
	El informe de estas autoinspecciones incluye:	
	a) Las evaluaciones que se realizaron	MAYOR
	b) Los resultados	MAYOR
	c) Conclusiones	CRITICO
	d) Acciones correctivas y preventivas	CRITICO
18.1.3	¿Las autoinspecciones se documentan?	MAYOR
	¿Existe un programa de seguimiento a las acciones correctivas y preventivas?	CRITICO
	¿Se determina el grado de cumplimiento de las acciones correctivas y preventivas?	MAYOR
18.1.4	¿En el procedimiento escrito de autoinspecciones se indica la frecuencia?	MAYOR

Continuación del apéndice 1.

	¿Cada aspecto se inspecciona al menos una vez al año?	MAYOR	
18.1.5	¿El personal que realiza las autoinspecciones está calificado y capacitado en Buenas Prácticas de Manufactura?	CRITICO	
	¿Se ha documentado esa capacitación?	CRITICO	
18.1.6	¿Se utiliza alguna guía para realizar las autoinspecciones?	INFORMATIVO	
	¿Cual?	INFORMATIVO	
18.2	AUDITORIAS		
18.2.1	¿Se realizan auditorias de calidad internas?	MAYOR	
	¿Existen registros de las Auditorias?	CRITICO	
	¿Se realizan evaluaciones de calidad a los proveedores y contratistas?	MAYOR	
	¿Existen registros?	MAYOR	
18.2.2	¿Las auditorias de calidad son realizadas por personal de la misma compañía?	INFORMATIVO	
	¿Las auditorias de calidad son realizadas por personal externo?	INFORMATIVO	
18.2.3	¿Tiene el laboratorio un procedimiento escrito para realizar las auditorias de calidad?	MAYOR	
	Se genera un informe que incluye:		
	a) Resultados	MAYOR	
	b) Conclusiones	MAYOR	
	¿Se da seguimiento a las acciones correctivas y preventivas de las auditorias de calidad?	MAYOR	
18.2.4	¿Se mantienen registros de las inspecciones efectuadas por parte de la Autoridad Reguladora?	MAYOR	
	¿Se da seguimiento a las acciones correctivas y preventivas de las inspecciones de la Autoridad Reguladora?	CRITICO	
	ANEXO A:		
ANEXO A	A. FABRICACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS ESTERILES		
	Qué tipo de producto fabrica:		
	Sólidos estériles	INFORMATIVO	
	Líquidos estériles	INFORMATIVO	
	Pequeño volumen	INFORMATIVO	
	Gran volumen	INFORMATIVO	
	Oftálmicos	INFORMATIVO	
A.1	GENERALIDADES		
A.1-2	Requisitos especiales		
	¿La producción de productos farmacéuticos estériles se realiza en instalaciones especiales para minimizar el riesgo de contaminación microbiana, de partículas y pirógenos?	CRITICO	X
A.1.3	De las áreas de producción		
	El ingreso de materiales, equipo y personal, ¿a las áreas estériles se realiza por medio de esclusas?	CRITICO	X
A.1.4	De las operaciones		
	Las siguientes operaciones se llevan a cabo en áreas separadas dentro del área limpia:		
	a - preparación de materiales	CRITICO	X
	b- producción	CRITICO	X
	c- esterilización	CRITICO	X
A.1.5	De las categorías de producción		
	Cuál es la metodología de esterilización de los productos fabricados:		
	a- Producción aséptica	INFORMATIVO	
	b- Con esterilización final	INFORMATIVO	
	c- Esterilización con filtración	INFORMATIVO	
A 1.6	De las condiciones		
	El diseño de las áreas garantiza la calidad del aire en reposo y en funcionamiento	CRITICO	X

Continuación del apéndice 1.

A 1.7	De la calificación de las áreas		
	Cumplen las áreas de fabricación de estériles con las características exigidas del aire, en grados:	CRITICO	X
	a- A (SOLO EN PEQUEÑO VOLUMEN EN SUEROS NO)		
	b- B (LLENADO DE PEQUEÑO VOLUMEN)		
	c- C (LLENADO DE VIALES)		
	d- D (PASILLOS)		
A 1.8	Del Control de partículas		
	¿Se controla el nivel de partículas en los distintos grados en las áreas en funcionamiento?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
A 1.9	Del monitoreo microbiológico de las áreas		
	¿Se realizan los controles microbiológicos de las áreas en funcionamiento?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
A 1.10	De los límites de alerta		
	Se tienen establecidos límites de alerta	MAYOR	X
	¿Se documentan las acciones correctivas al sobrepasar estos límites?	MAYOR	X
A 2	PRODUCCION ASEPTICA		
A 2.1	¿La producción aséptica se realiza con materiales estériles?	CRITICO	X
A 2.2	¿Se realiza en un ambiente grado A con un entorno grado B?	CRITICO	X
A 2.3	¿Existe un procedimiento para el traslado de los recipientes parcialmente cerrados?	MAYOR	X
	¿Se realiza el traslado en un ambiente grado A con un entorno grado B?	CRITICO	X
	¿La operación de lavado de frascos y de ampollas vacías, se efectúa en un área clase D cómo mínimo?	MENOR	X
A 3	Producción con esterilización final:		
A 3.1	¿Las soluciones se elaboran como mínimo en un ambiente de grado C?	MAYOR	X
	¿El llenado de preparaciones parenterales se efectúa en un área de trabajo con flujo laminar grado A?	CRITICO	X
	¿El llenado de preparaciones no parenterales se efectúa en un ambiente grado C?	MAYOR	X
	¿La elaboración y llenado de productos estériles semisólidos se realizan en un ambiente grado C?	MAYOR	X
A 4	Producción con esterilización por filtración. Se realiza el llenado en un área de trabajo:		
A 4.1	Grado A con ambiente grado B	MAYOR	N/A
	Grado B con ambiente grado C	MAYOR	N/A
5	PERSONAL		
5.1	Del número de personas en áreas limpias		
	¿Se cuenta con el número mínimo de personas en las áreas de producción aséptica?	INFORMATIVO	
	¿Se realizan las inspecciones y controles de las áreas limpias, demuestran que el número mínimo de personas no produce contaminación?	MAYOR	X
5.2	De la capacitación específica del personal		
	¿El personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) se somete regularmente a capacitación en BPM de productos estériles?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
5.3	De las condiciones de higiene y salud del personal		
	El personal a cargo de la producción de productos estériles cumple con los procedimientos de higiene y limpieza	CRITICO	X
	¿Comunican a sus superiores cualquier detrimento de salud?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	¿Se efectúan exámenes médicos periódicos al personal?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	¿Existen registros?	MAYOR	X
5.4	Del ingreso a las áreas limpias:		
	¿Existe procedimientos para el ingreso a las áreas limpias?	MAYOR	X
5.5	De las restricciones a las áreas limpias:		
	Existen prohibiciones visibles que eviten la utilización de objetos ajenos al área, como:		
	Reloj de pulsera, joyas, celulares, radio localizador, cosméticos e instrumentos ajenos al uniforme que desprenda partículas	CRITICO	X
5.6	Del uniforme o vestimenta		
	¿Se utiliza vestimenta acorde a las áreas y tareas que se realizan, según procedimiento?	MAYOR	X
5.7	De las precauciones del uso de uniforme o vestimenta y de la esterilización		
	¿Existen Procedimientos para el uso de la vestimenta en áreas estériles?	MAYOR	X
5.8	Del lavado de uniforme o vestimenta		
	¿Se realiza el lavado de uniformes en una área limpia y exclusiva?	MAYOR	X
	¿En el procedimiento escrito se declara la precaución para evitar adherencia de partículas?	MAYOR	X
	¿Existe y se cumple el procedimiento para lavado de uniformes?	MAYOR	X
5.9	¿Los uniformes para el área aséptica están limpios y en buenas condiciones?	MAYOR	X
	¿Son esterilizados previo a su uso, existen registros?	CRITICO	X
6	Instalaciones		
6.1	Del diseño de las instalaciones		
	¿Las instalaciones deben de estar diseñadas a fin de permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior, para fines de supervisión y control?	CRITICO	X
	¿Existen áreas separadas físicamente para cada una de las etapas de producción?	CRITICO	X
6.2	De las características de las áreas		
	¿Las paredes, pisos, techos y curvas son superficies lisas e impermeables, que permitan la aplicación de agentes de limpieza y desinfectantes?	CRITICO	X
6.3	De los cielos rasos o cielos falsos		
	¿En caso de existir cielos falsos o cielos rasos, deben ser lisos y sellados herméticamente?	CRITICO	X
6.4	De las tuberías, ductos y otros servicios		
	¿Se encuentran empotrados e instalados de manera que faceten su limpieza?	CRITICO	X
	Las tuberías fijas de servicio están identificadas indicando además la dirección del flujo si fuera necesario	MENOR	X
	Las instalaciones eléctricas visibles están en buen estado de conservación	MAYOR	X
6.5	¿Existen áreas de lavado en áreas con ambiente grado D?	INFORMATIVO	
	¿Cuánta con drenajes y tapas de tipo sanitario?	MAYOR	X
6.6	De los vestidores		
	¿Los vestidores están diseñados con esclusas de aire y diferenciales de presión?	CRITICO	X
	¿El vestidor en su etapa final tiene en estado de reposo, el mismo grado del área a que conduce como mínimo?	MAYOR	X
	¿Está ubicado el lavado de manos en la primera parte del vestidor?	MAYOR	X
6.7 - 6.8	Del paso a través de esclusas		
	¿Las puertas de las esclusas, no se abren simultanea?	MAYOR	X
6.9	De la clasificación del aire en las esclusas		
	¿Qué grado de aire existen en las esclusas?	INFORMATIVO	

Continuación del apéndice 1.

	Grado A		
	Grado B		
	Grado C		
	Grado D		
	¿De acuerdo a la clasificación anterior existen registros de control de aire?	MAYOR	X
6.10	De la efectividad de las esclusas		
	Se verifica la efectividad de las esclusas, considerando:		
	Proceso de Transferencia	MAYOR	X
	Calidad del aire interior y exterior	MAYOR	X
	Desinfección	MAYOR	X
	Existen registros de la efectividad de las esclusas	MAYOR	X
7	Sistemas de aire		
7.1	De los diferenciales de presión		
	¿Existen gradientes de presión entre las áreas?	CRITICO	X
	¿En las áreas de ambiente controlado (B, C, D) existe registros del número de renovaciones horarias?	MAYOR	X
7.2	De las medidas de control		
	¿El sistema de alarma detecta fallas en el suministro de aire?	CRITICO	X
	¿Se dispone de manómetros para registrar diferenciales de presión?	MAYOR	X
	¿Los diferenciales de presión se registran periódicamente?	MAYOR	X
7.3	Del mantenimiento		
	¿Las operaciones de mantenimiento y reparaciones en la medida de lo posible, se realiza fuera del área estéril?	MAYOR	X
	¿Existe un procedimiento que garantice la no contaminación cuando el mantenimiento y reparaciones, se realicen en el área estéril?	CRITICO	X
	¿Se verifica la integridad y sellado de los filtros?	MAYOR	X
	¿Existe un procedimiento de revisión y cambio de los filtros?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
8	Sistemas de agua		
8.1	Del agua para productos farmacéuticos estériles		
	El agua de producción de productos estériles cuenta con procedimientos para:	CRITICO	X
	Manipulación		
	Distribución		
	Almacenamiento		
	Conservación		
	¿Existen registros que demuestren que se evita el crecimiento microbiano?	MAYOR	X
8.2	De la obtención del agua		
	¿La obtención del agua para estériles tiene como base agua tratada con mecanismos de purificación?	INFORMATIVO	
	¿Qué sistema de tratamiento se emplea para la obtención de agua para productos estériles?	INFORMATIVO	
	¿En caso de realizarse desinfección química se investiga la existencia de residuos de los agentes sanitizantes?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
8.3	Se monitorea periódicamente el agua, para la evaluación de contaminación química, ¿microbiológica y endotoxinas?	CRITICO	X
8.4	Del monitoreo		
	¿Existen diagramas del sistema de tratamiento, planos de la red de distribución, puntos de muestreo y rotación?	MAYOR	X
	¿Existen registros de los resultados del monitoreo?	MAYOR	X
8.5	De la conservación		
	Cuando se requiera almacenar agua, a ser utilizado en producción, se garantiza la calidad de la misma.	INFORMATIVO	

Continuación del apéndice 1.

	¿Existen controles?	CRITICO	X
	¿Existen Registros?	CRITICO	X
	¿Está construido el tanque de material sanitario?	MAYOR	X
	¿Tiene filtro de venteo hidrófobo absoluto?	MAYOR	X
	Se realizan controles periódicos de su integridad	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	¿Las tuberías de distribución del agua hasta los puntos de uso son de material sanitario?	MAYOR	X
8.6	Del uso		
	¿Se aprueba por control de calidad, el agua a utilizar para cada lote de fabricación?	CRITICO	X
	¿Existen registros de esta evaluación?	MAYOR	X
9.0	Equipo		
9.1	Que métodos se usan para la esterilización de los equipos	INFORMATIVO	
	a- Vapor		
	b- Calor seco		
	c- Otros		
	¿Los hornos de secado y de vapor tiene registros de temperatura y tiempo de esterilización?	CRITICO	X
	¿Los ciclos de despirogenado están validados?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
9.2	Del mantenimiento		
	El diseño de los equipos, accesorios y servicios permiten que las operaciones de mantenimiento y las reparaciones se realicen fuera de las áreas limpias	MAYOR	X
	¿Se sanitizan y esterilizan las partes de los equipos que fueron reparados antes de ingresar a las áreas?	CRITICO	X
	Existen registros de estas esterilizaciones.	MAYOR	X
9.3	Del mantenimiento dentro del área		
	Existe un procedimiento para dar mantenimiento a los equipos dentro del área	MAYOR	X
	¿Los instrumentos y herramientas se sonetizan y esterilizan antes de ingresar?	CRITICO	X
	Se sanitiza el área, despues de efectuado el mantenimiento del equipo?	CRITICO	X
9.4	Del mantenimiento preventivo		
	¿Existe un programa de mantenimiento preventivo?	CRITICO	X
	¿Existe un procedimiento de mantenimiento preventivo para? Los equipos.	MAYOR	X
	Los sistemas de esterilización.		
	Los sistemas de aire.		
	Los sistemas de tratamiento y almacenamiento de agua.		
10	Desinfección		
10.1	Del área		
	¿Existe un procedimiento para la desinfección de las áreas limpias?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	Existe un programa de rotación de los sanitizantes	MAYOR	X
	¿Existen registros de esta rotación?	MAYOR	X
10.2	De los sanitizantes y detergentes		
	¿Los detergentes y sanitizantes están sometidos a control microbiológico, así como sus diluciones?	MAYOR	X
	Existen registros de estos controles	MAYOR	X
	Existe un procedimiento para la preparación almacenamiento, rotulación y conservación de las soluciones sanitizantes y detergentes.	MAYOR	X
10.3	Del monitoreo microbiológico de las áreas		

Continuación del apéndice 1.

	Existe un programa para el monitoreo del conteo microbiano de aire, superficies y de partículas	MAYOR	X
	¿Existen registros de estos monitoreos y se incluye en la orden de producción?	CRITICO	X
	¿Existen controles de las áreas, aún si no están produciendo? Producción	MAYOR	X
	¿Es el movimiento del personal controlado y metódico?	MAYOR	X
	¿Se controla la temperatura y la humedad?	MAYOR	X
11.3	¿Se reduce al mínimo la presencia de envases y materiales que puedan desprender fibras?	MAYOR	X
	Y se evita completamente cuando se está efectuando un proceso aséptico.?	MAYOR	X
11.4	¿Existe un procedimiento para la manipulación de los componentes, envases y equipos de forma que no se contaminen después de su desinfección?	MAYOR	X
	¿Se identifican adecuadamente de acuerdo a la etapa del proceso?	MAYOR	X
11.5	Se determina de acuerdo a un procedimiento el tiempo máximo permitido para el intervalo de las operaciones de:		
	Lavado	MAYOR	X
	Secado	MAYOR	X
	Esterilización de componentes	MAYOR	X
	Esterilización de los recipientes de productos a granel	MAYOR	X
	Esterilización de Equipos, cuando aplique	MAYOR	X
11.6	¿Se define un tiempo máximo autorizado entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, para cada producto?	MAYOR	X
	¿Se toma en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto?	MAYOR	X
11.7	¿Son las soluciones especialmente las parenterales de gran volumen, pasadas a través de un filtro de esterilización antes del proceso de llenado?	CRITICO	N/A
	¿Se protegen todos los orificios de salida de presión de los recipientes cerrados herméticamente que contienen las soluciones acuosas?	MAYOR	X
11.8	¿Existe un procedimiento para el ingreso de los materiales, envases y equipos al área?	MAYOR	X
11.9	¿Se suministran los gases no combustibles filtrados a través de filtros de retención microbiana?	MAYOR	X
11.10	¿Se realizan la comprobación de las operaciones de asepsia empleando medio de cultivo que estimulan el crecimiento microbiano, en las condiciones normales de trabajo y a intervalos regulares?	MAYOR	X
	¿Se realizan sobre un mínimo de 3,000 unidades o acorde a la capacidad del equipo?	MAYOR	X
	Se considera no conforme el ensayo que obtiene una cifra mayor al 0.1 % de las unidades contaminadas?	MAYOR	X
	¿Existen registros de estos ensayos?	MAYOR	X
	¿Se investigan las causas de cualquier contaminación detectada?	MAYOR	X
	¿Existen registros de estas investigaciones?	MAYOR	X
	¿Existen registros de las acciones tomadas en estos casos?	MAYOR	X
	ESTERILIZACION		
12.1	¿Qué método de esterilización se emplea?	INFORMATIVO	
	a) Calor húmedo o seco		
	b) Óxido de etileno		
	c) filtración		
	d) Radiación ionizante		

Continuación del apéndice 1.

	e) Otros:		
12.2	¿Se validan y documentan los procesos de esterilización?	CRITICO	X
12.3	¿Se demuestra que el proceso de esterilización es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados, según procedimiento escrito?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	¿Se verifica a intervalos programados, como mínimo una vez al año la validez del proceso de esterilización?	MAYOR	X
	¿Se verifica cada vez que se han realizado modificaciones significativas al equipo?	MAYOR	X
12.4	Cuando se utilizan indicadores biológicos, que precauciones se adoptan para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos.?	INFORMATIVO	
17.5	¿Los indicadores Biológicos se almacenan y utilizan de acuerdo a las instrucciones y precauciones del fabricante?	MAYOR	X
	¿Se verifica su calidad?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	CRITICO	X
12.5	Existen procedimientos escritos para evitar la confusión de los productos que han sido esterilizados de aquellos que no lo han sido?	MAYOR	X
12.6	¿Existen registros de cada ciclo de esterilización?	MAYOR	X
	ESTERILIZACION POR CALOR		
13.1	¿Se registra cada ciclo de esterilización mediante equipo calificado?	CRITICO	X
	¿En el momento de validación se determinó el punto más frío de la carga o de la cámara cargada?	MAYOR	X
	¿Son los controles realizados parte del registro del lote?	MAYOR	X
13.2	Se determina el tiempo necesario para que la carga alcance la temperatura requerida, antes de iniciar el cómputo del tiempo de esterilización?	MAYOR	X
	¿Existe registros?	MAYOR	X
	ESTERILIZACION POR CALOR HUMEDO		
14.1	Se utiliza la esterilización por calor húmedo únicamente para esterilizar materiales que puedan humedecerse y para soluciones acuosas?	INFORMATIVO	
	¿Se registra la temperatura y la presión durante todo el ciclo de esterilización?	MAYOR	X
	Se comprueba la ausencia de fugas en la cámara cuando forma parte del ciclo una fase de vacío.	MAYOR	X
14.2	¿El material de empaque impide la contaminación después de la esterilización?	CRITICO	X
14.3	El vapor que se utiliza en la esterilización tiene la calidad necesaria y no contiene aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo?	MAYOR	X
	ESTERILIZACION POR CALOR SECO		
15.1	¿El aire suministrado a la cámara de esterilización pasa a través de filtro HEPA?	MAYOR	X
	¿El aire suministrado a la cámara de esterilización circula manteniéndose con presión positiva?	MAYOR	X
	¿Cuándo el objetivo es eliminar los pirógenos se utiliza como parte de la validación pruebas con cargas de endotoxinas?	INFORMATIVO	
	ESTERILIZACION POR RADIACION		
16.1	¿Se utiliza la esterilización por radiación principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor?	INFORMATIVO	
16.2	¿Está documentada la investigación de los efectos nocivos?	MAYOR	
	¿Se mide la dosis de radiación empleando dosímetros?	MAYOR	
	¿Indican una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto?	MAYOR	

Continuación del apéndice 1.

	¿Cuándo se utilizan dosímetros plásticos se utilizan dentro del tiempo límite de su calibración?	MAYOR	
	¿Se verifican las absorbancias poco después de su exposición a la radiación?	MAYOR	
	¿Se utilizan simultáneamente indicadores biológicos?	MAYOR	
	¿Toda la información obtenida forma parte del registro del lote?	MAYOR	
16.3	Se toman en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases	MAYOR	
	al realizar la validación del procedimiento de radiación?		
16.4	¿Los procedimientos de manipulación de materiales evitan la confusión entre materiales irradiados y no irradiados?	MAYOR	
	Se utilizan en cada paquete discos de color sensibles a la radiación para distinguir entre envases que se han sometido a la radiación y los que no.	CRITICO	
16.5	Se determina previamente la dosis de radiación total que debe administrarse en un periodo de tiempo	INFORMATIVO	
	¿Existen registros?	MAYOR	
	ESTERILIZACION CON OXIDO DE ETILENO		
17.1	En la validación del proceso se demuestra que no existe ningún efecto nocivo sobre el producto.	CRITICO	X
17.7	¿Se asegura que las condiciones y el tiempo son los requeridos para reducir el óxido de etileno a niveles permitidos?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
17.2	¿Se toman precauciones para evitar la presencia de microorganismos, están descritos en el procedimiento?	MAYOR	X
17.3	Se establece antes de la exposición al gas, un equilibrio entre los materiales, la humedad y la temperatura y tiempo requerido por el proceso, ¿según lo declare el procedimiento?	INFORMATIVO	
	¿Existen registros?	MAYOR	X
17.4	¿Se controla cada ciclo de esterilización con indicadores biológicos apropiados?	MAYOR	X
	¿Se utilizan el número de unidades de indicadores de acuerdo al tamaño de la carga?	MAYOR	X
	¿Son distribuidos en toda la carga?	MAYOR	X
	¿Esta información se incluye en los registros del lote?	MAYOR	X
17.6	En cada ciclo de esterilización se llevan los siguientes registros:		
	a) Tiempo empleado en completar el ciclo	MENOR	X
	b) Presión	MENOR	X
	c) Temperatura	MENOR	X
	d) Humedad	MENOR	X
	e) Concentración del gas	MENOR	X
	f) Cantidad total del gas utilizada	MENOR	X
	FILTRACION DE PRODUCTOS QUE NO PUEDEN ESTERILIZARSE EN SU ENVASE FINAL		
18.1	Se utiliza un filtro bacteriológico de 0.22 micras o menos para los productos que no se esterilizan en su envase final?	CRITICO	X
	¿Está documentado la esterilización de los recipientes?	MAYOR	X
	Para productos no parenterales estériles, cuando la solución no contiene preservantes el filtro bacteriológico a utilizar es el de 0.22 de micras.	CRITICO	X
	Para productos no parenterales estériles, cuando la solución contiene preservantes el filtro bacteriológico a utilizar es el de 0.45 de micras o menos.	CRITICO	X
18.2	¿Se realiza una prefiltración utilizando filtros de retención microbiana?	INFORMATIVO	
	¿La segunda filtración se realiza inmediatamente antes del llenado?	MAYOR	X
18.3	¿Existe el procedimiento de Filtración, en este se incluye la especificación del filtro?	MAYOR	X

Continuación del apéndice 1.

	¿Existe registro de su cumplimiento?	MAYOR	X
18.4	Se comprueba la integridad del filtro antes y durante o después de su utilización con los siguientes métodos aprobados:	CRITICO	X
	Punto de burbuja		
	Flujo de difusión		
	Mantenimiento de la presión		
	¿Se determina el tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel?	MAYOR	X
	¿Estos valores se determinan durante la validación? ¿Existen Registros?	CRITICO	X
	¿Se investiga cualquier diferencia importante que se de en estos parámetros durante la fabricación normal?	INFORMATIVO	
18.5	¿Se utiliza un filtro por día de trabajo?	CRITICO	X
	¿En caso contrario existe un procedimiento escrito y validado?	MAYOR	X
18.6	¿Se demuestra que el filtro no afecta al producto reteniendo componentes de éste, ni le añade sustancias?	MAYOR	X
	ACABADO DE PRODUCTOS ESTERILES		
19.1	¿El cierre y sellado de los envases, se verifica la integridad?	MAYOR	X
19.2	¿Existen procedimientos y registros?	MAYOR	X
19.3	Se inspeccionan los productos parenterales llenos en un 100 %	CRITICO	X
	¿Está documentado el periodo de descanso de los inspectores?	CRITICO	X
	Si la inspección es visual se efectúa bajo condiciones controladas de iluminación y fondo.	MAYOR	X
	¿Si se utilizan otros métodos de inspección, están validados?	MAYOR	X
	Se chequean los aparatos utilizados a intervalos regulares	MAYOR	X
	¿Se registran los resultados?	MAYOR	X
	¿Se someten a los operadores a exámenes de la vista regularmente?	MAYOR	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	CONTROL DE CALIDAD		
20.1	Dentro del conjunto de controles con los que se garantiza la Calidad del Producto, se contempla siempre la prueba de esterilidad	CRITICO	X
	¿Se incluyen en los controles, los registros de las condiciones ambientales en el proceso de los lotes?	MAYOR	X
20.2	¿Las muestras que se toman para el control de calidad están de acuerdo a un sistema de muestreo?	MAYOR	X
	¿Existe procedimiento?	MAYOR	X
20.3	¿Cuándo una prueba de control de calidad no cumpla con las especificaciones de calidad, se realizan las investigaciones correspondientes?	INFORMATIVO	
	¿Se realizan las acciones correctivas o preventivas del caso?	MAYOR	X
	¿Existe un procedimiento?	MAYOR	X
	¿Existen registros de la investigación y de las acciones?	MAYOR	X
20.4	Se realiza el monitoreo de lo siguiente:		
	Del agua	CRITICO	X
	De los productos intermedios	CRITICO	X
	De los productos terminados	CRITICO	X
	¿Se realiza por parte del control de calidad, la prueba de endotoxinas?	CRITICO	X
	¿Existen registros?	MAYOR	X
	¿Los métodos no oficiales utilizados por control de calidad están validados?	CRITICO	X
	CRITERIOS CUMPLIDOS		
	CRITERIOS PENDIENTES		
	TOTAL, DE CRITERIOS		
	% DE CUMPLIMIENTO		

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 2. **Importación de productos que contienen cepas de *Bacillus spp***

Bioplaguicidas del género <i>Bacillus spp</i>	Suma de Valor CIF (\$)	Suma de Valor CIF (Q)	Suma de Cantidad
Bacillus amyloliquefaciens	900	6859.33	45
Syngenta Crop Protection AG	900	6859.33	45
Bacillus amyloliquefaciens cepa MBI 600	53637.14	409931.53	1010
Basf de Costa Rica S.A.	27032.01	205116.46	510
Basf de Costa Rica, S.A.	26605.13	204815.07	500
Bacillus methylotrophicus	26.4	197.56	5
Laboratorio de Bio Cotrole Farroupilha, S.A.	26.4	197.56	5
Bacillus pumilus cepa QST 2808	65627.97	484926.86	12960
Bayer AG	11232	83114.22	1800
Bayer Cropscience AG	22944	171003.62	4440
Bayer, S.A.	31451.97	230809.02	6720
Bacillus Subtilis	54	403.94	54
Bio Insumos Nativa SPA	54	403.94	54
Bacillus Subtilis cepa MBI 600	31104	228255.46	600
Basf de Costa Rica S.A.	31104	228255.46	600
Bacillus subtilis cepa QST 713.	234654.56	1756513.77	30699
Bayer AG	134730	1008668.27	18600
Bayer Cropscience AG	99000	740963.52	12000
Bayer S.A.	924.56	6881.98	99
Bacillus subtilis QST 713	191.86	1419.98	0.5
Bayer Cropscience LP	191.86	1419.98	0.5
Bacillus Subtillis Cepa MBI 600	32852.27	242219.13	504
Basf de Costa Rica S.A.	32852.27	242219.13	504
Bacillus Thuringiensis Subesp. Aizawai	85536	639126.42	4032
Duwest Inc	25689.6	190803.85	1152
Duwest Inc.	47001.6	353723.7	2304
Duwest Nicaragua, S.A.	12844.8	94598.87	576
Bacillus Thuringiensis sub-especie Kurstaki cepa ABTS-351	54489.6	413439.63	2880
Duwest Inc	32693.76	245862.31	1728
Duwest Inc.	21795.84	167577.32	1152
Bacillus Thuringiensis Var. Kurstaki	132028.74	984340.46	4848
Agro Trading Corporation, S.A.	33045.68	249228.21	1080
Certis USA LLC	93960	696359.64	3240
Marketing Arm International, INC.	5023.06	38752.61	528
Total general	\$691,102.54	Q5,167,634.0	7
			57637.5

Fuente: elaboración propia empleando base de datos Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación (MAGA).

Apéndice 3. Cálculo de mano de obra directa

Día mes:30										
Cuota patronal: 12.67 %										
Operador	Salario (Q.)	Bonificación Incentivo		Bono 14 (Q.)	Indemnización (Q.)	Aguinaldo (Q.)	Cuota patronal	MOD /mes	MO/día	MO/hora
		37-2001 (Q.)	78-89 productividad (Q.)							
Colaborador	2,742.37	250.00	-	228.53	228.53	228.53	347.46	4,025.42	134.18	16.77

Q48,305.05 MOD anual

800 Litros x 3 días
267 Litros x 1 día
72 Horas
11.11 Litros - Producción por hora
Q 1.51 costo - MOD x litro

*MOD: Mano de obra directa
**MO: Mano de obra

Salario base en relación a salarios vigentes 2019, Acuerdo Gubernativo número 297-2017, salario mínimo mensual para actividades no agrícolas.

Cuota patronal: 12.67 %, integrado de la siguiente forma: 10.67 % para el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), 1 % para el Instituto Técnico de Capacitación y Productividad (INTECAP) y 1 % para el Instituto de Recreación de los Trabajadores del Sector Privado (IRTRA)

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 4. **Energía eléctrica**

-	1Hp = 746watts = 0.746kW kW = 0.746		
	Costo proyectado kW*h	Q	0.9539
Maquinaria (Energía Eléctrica)			
	HP	kW	Q/kW*h
	7.50	5.6	Q 5.3369

Capacidad de producción:

800 **Litros x 3 días**
 267 **Litros x 1 día**
 72 **Horas**
 11.11 **Litros - Producción por hora**

Q. 0.48 **costo - EE x litro**

6000 **litros - Proyección de venta anual**
 Q. 2,882 **Costo EE por proyección de venta**

*EE: Energía eléctrica

Fórmulas de cálculo:

$$\text{Costo} \frac{Q}{kW * h} = \text{Costo proyectado} \frac{Q}{kW * h} * kW$$

$$\text{Costo EE x Litro} = \frac{\text{Costo} \frac{Q}{kw * hora}}{\frac{\text{Litros producidos}}{\text{hora}}}$$

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 5. Matriz de coherencia

Preguntas	Objetivo	Metodología	Resultado	Conclusiones	Recomendaciones
¿Cuál es la situación en que se encuentra en el mercado Guatemalteco la industria de bioplaguicidas?	Diagnosticar la situación en que se encuentra en Guatemala la industria de bioplaguicidas	Análisis de base de datos MAGA con registros de enero a octubre 2018, por medio de tablas dinámicas, para la tabulación filtrando por género < <i>Bacillus</i> spp < Formulación < valor CIF Q y \$ (USD) y Cantidad en litros importada	Se realizó el análisis con una base de datos del MAGA de enero a octubre 2018, obteniéndose un ingreso de bioplaguicidas con ingrediente activo a base de <i>Bacillus</i> spp de en formulación sólida y líquida de Q. 5,167,634.07 valor CIF, la formulación líquida representó un 45%, Q. 2,281,810.78, con un ingreso equivalente en litros anual 53,031, según pronóstico. El precio de venta en el mercado oscila entre los Q. 100 a Q. 200 por litro.	Se diagnosticó que la situación en que se encuentra en Guatemala, la industria de bioplaguicidas es favorable, se tiene una cantidad de importación correspondiente a <i>Bacillus</i> spp en fórmula líquida de Q. 2,281,810.78 valor CIF en un período de 10 meses. Por lo que se obtiene un ingreso al país equivalente en litros anual 53,031. El precio de venta en el mercado según las investigaciones esta en un rango estimado de los Q. 100 a Q. 200 por litro.	Ampliar la disponibilidad y capacidad de fabricación de productos bioplaguicidas, a más ingrediente activos a partir de microorganismos, para extender la oportunidad y oferta en el mercado, buscar líneas de innovación y producción orgánica.
¿Cuáles son los elementos críticos sanitarios y operativos se deben tomar en cuenta para la realización de un diseño de planta industrial de bioplaguicidas?	Determinar los elementos críticos sanitarios y operativos para una planta industrial de bioplaguicidas	Guía RTCA 11.03.42:07 Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica. Elaboración del diagrama de flujo del proceso de fabricación. Estudio de campo en lotes de producción, registro de los datos en Ms Excell, análisis estadístico por medio de gráficos de control, histogramas con curva normal, gráficos de probabilidad utilizando Minitab 17	Revisión de la guía RTCA 11.03.42:07 Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica de los elementos críticos, mayores y menores como requisitos, tomando en cuenta el proceso por medio del diagrama de flujo para definir necesidades operativas de trabajo. El estudio de campo se realizó en un cantidad de 4,405 L, en 8 lotes de producción con modo de cultivo discontinuo, una concentración promedio del producto de 5.8 x 10 ⁸ UFC/mL, porcentaje de utilización promedio de 53.20%, eficacia 100%, capacidad de producción 800 litros en 3 días 6 11.11 litros por hora. Valores obtenidos ya se tienen en histogramas y gráficos de control: Cantidad producida en Litros: 4,405 LT Concentración promedio: 5.8 x 10 ⁸ UFC/mL % de utilización promedio: 53.20%. Se tiene ya un plano de diseño con medidas de áreas para la operación que ya contempla los requisitos técnicos y operativos	Se determinaron que los elementos críticos sanitarios fueron principalmente las relacionadas a las de instalaciones donde todas las superficies deben ser lisas, impermeables, sin fisuras, con curvas sanitarias, que permitan la aplicación de productos de limpieza, y sanitización, cielos falsos completamente lisos y sellados herméticamente y de igual manera los pisos con mortero epóxico, sistema de agua según la USP-40 para agua estéril consistiendo de osmosis reversa complementada con filtros de cartuchos de 0.22 micras, ablandamiento de agua y lámparas UV. El sistema de aire con áreas grado B y C con pre-filtros y filtros de bolsa con eficiencia del 80%, para áreas grado A filtros HEPA con manejadora de aire a 20°C. Entre los elementos operativos se obtuvo una capacidad de producción por lote de 800 L/3 días o 11.11 L/h, una concentración promedio del producto de 5.8 x 10 ⁸ UFC/mL, porcentaje de utilización promedio de 53.20%, eficacia 100%.	Para implementar una planta de bioplaguicidas, se sugiere seguir la guía de buenas prácticas de manufactura farmacéutica RTCA 11.03.42:07, aplicando los mismos criterios y adecuando a los que se necesiten, para garantizar el proceso y la eficacia del producto.
¿Qué beneficios tiene una planta industrial factible técnica y económicamente en la formulación de bioplaguicidas?	Identificar los beneficios factibles técnica y económicamente de una planta de formulación de bioplaguicidas	Análisis financiero de los lotes de producción, utilizando hojas de cálculo de Ms Excell, cálculo de salarios anual según acuerdo gubernativo 297-2017 salarios vigentes 2019 para empresas no agrícolas, flujos de caja proyectado, tabla de índice de rentabilidad, consultas de la tasa activa de mercado en la página de SIB.	Se obtuvieron el costo de mano de obra Q. 1.51/L, costo de energía eléctrica Q. 0.48/L, y el costo promedio del producto terminado de Q. 10.42/L. Entre los beneficios económicos positivos se obtuvo una tasa interna de retorno de TIR de 144%, VAN con una cifra de Q. 3,704,630.27, al finalizar los tres años proyectados y una relación beneficio costo (R/B/C) de 3.07.	costo de mano de obra Q. 1.51/L, costo de energía eléctrica Q. 0.48/L, con un costo promedio de producto terminado de Q. 10.42/L. Las cotizaciones para realización del diseño de la planta fue en total de Q. 1,500,000.00. Entre los beneficios económicos positivos se obtuvo una tasa interna de retorno de TIR de 144%, VAN con una cifra de Q. 3,704,630.27, al finalizar los tres años proyectados y una relación beneficio costo (R/B/C) de 3.07.	Como requisito siguiente a esta investigación, la validación de los procesos y sistemas una vez implementados, se deben de muestrear y monitorear, siguiendo de guía lo indicado en el Reglamento técnico centroamericano de buenas prácticas de manufactura farmacéutica RTCA 11.03.42:07, Anexo A.
¿Qué factores son necesarios para el diseño de una planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola para la protección de los cultivos en Guatemala?	Diseñar una planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola para la protección de los cultivos en Guatemala	Diseño de la planta utilizando AutoCAD, definiendo áreas de trabajo, flujos de ingreso y salidas, grados de aire. Modelado de salas en 3D.	Plano de diseño de la planta con un área total de 179.51 metros cuadrados, definiendo 9 áreas de trabajo de producción y complementarias al proceso, cumpliendo con los flujos de ingreso y salidas de personal y materia prima, esclusas y grados de aire A,B, C. Modelado de salas en 3D. Revisión del plano por las personas del Ministerio de Salud	Se realizó el diseño de la planta industrial de bioplaguicidas de uso agrícola en un área total de 179.51 metros cuadrados, en un plano utilizando AutoCAD, definiendo 9 áreas de trabajo, flujos de ingreso, entradas y salidas materia prima y personal, grados de aire A, B y C, que cumplen con los requisitos sanitarios y operativos.	Se sugiere hacer investigaciones posteriores para ampliar la información especialmente lo relacionado al sistema de agua más conveniente y adecuado para el proceso, considerando el uso previsto.

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 6. **Valores cotizados para la planta de producción**

ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN	Valor
Demolición de Paredes	180 m cuadrados de Demolición de paredes, puertas y ventanas ya existentes. Retiro de sobrantes de materiales del área de demolición. Trazo para nuevos flujos Paredes, pasillos, vestidor duchas, bodega de Materia prima y producto terminado, pesaje, prevestidor, vestido, are de investigación y desarrollo, pasillo limpio, pasillo de salida de producto terminado, área de lavado, autoclave, según plano ya autorizado.	Q. 12,500.00
Tabla de yeso	180 m cuadrados de instalación de Tabla yeso, con estructura galvanizada, a cada 35 cms de luz. Con Plancha de tabla yeso de 10 milímetros Tratamiento de Juntas con pasta flexible americana	Q. 4,500.00
	528 m cuadrados de alisado, con pasta americana para dejar una superficie completamente lisa. 180 m cuadrados de alisado de cielos 528 m de lijado de paredes. Aplicación de fondo antialcalinico marca Sherwin Williams, Aplicación de epóxico 60 solidos del color a elección marca Sherwin Williams con certificación sanitaria.	Q. 313,000.00
Curva Sanitaria 410 metros lineales	Elaboración de curva sanitaria con mortero CP, con secado rápido con reacción química, antiebraduras	Q. 52,250.00
Aplicación de 180 metros de Piso Epóxico, grado sanitario 100 % solido	Procedimiento: Desbastado de piso cerámico con copa de diamante para abrir perfil de anclaje. Aplicación de Primer P51 para superficies no absorbentes. Aplicación de mortero cementicio a 3 milímetros autonivelante K10. Aplicación de Primer Epóxico GPS34 marca Sherwin Williams Aplicación de pintura auto nivelante 100 % solido, en color gris.	Q.76,500.00
Área Ducha	Instalación de Mezcladora y aguas potable, para duchas de emergencia y ducha normal. Conducir drenajes hacia la caja principal, que según nuestra visita técnica se encuentra a unos 35 m de distancia.	Q. 18,000.00
Lavamanos	Instalación de Lavamanos en área de pre vestidor de acero Inoxidable con pedestal.	Q. 3,500.00

Continuación del apéndice 6.

Instalación de Puerta y ventanas	Instalación de 9 puertas para área de exclusas e ingreso de Materia Prima de 1.40 x 2.10 Con 1 m de ACM liso, con perfiles euro color aluminio y 1.10 de vidrio de 5 milímetros de pivote, manecillas, empaques de gaucho para evitar fugas de aire positivo.	Q. 33,300.00
Instalación de puertas	Instalación de 12 puertas de 1 x 2.10 m	
	Con 1 m de ACM liso con perfil euro, color aluminio y 1.10 de vidrio de 5 milímetros de pivote, manecillas, empaques de gaucho para evitar fugas de aire positivo.	Q. 36,000.00
Puertas para Duchas	Instalación de 2 puertas para duchas con perfiles Euro, manijas ACM	Q. 5,500.00
Ventanas	Instalación de 18 m de Ventanas en pasillos con perfiles Euro, curva Sanitaria a los lados, Vidrio de 5 milímetros	Q. 12,600.00
Área de Messanine Para ingreso de Materia Prima	2 x 3 columnas con perfiles WF 4 x 8 Vigas secundarias 4 x 8 Lamina Losa Cero calibres 226 m de fundición con concreto 4,000 PSI	Q. 13,200.00
Instalación Eléctrica De fuerza Propuesta Técnica instalación eléctrica para iluminación	38 tomacorrientes de 120 voltios Nivel 1 (Eagle 20amp. Con protector de placa) Entubados con ducto eléctrico ¾. Cableados con Cable Thhn No. 12. Toda ducteria iras con pegamento Tangit para PVC. Instalación de 10 Tomacorrientes 240 Voltios de 1 fase legrand. Entubados con ducto eléctrico 1-1/4 y cableado con cable thhn No. 8 Instalación de 13 lámparas 505 Led de 2x4 de 40 watts Para empotrar iluminación blanca de 120 – 277 v. cumpliendo con la norma ISO6 ISO7, ISO8. O bien lámpara similar en características. Instalación de 16 lámparas de 2x2 de iguales características que la de 2x4. Se instalarán 9 ojos de Buey de 12 W. Toda ducteria será ducto eléctrico con sus respectivos accesorios y cable thhn No. 12.	Q. 42,500.00 Q. 54,500.00
Propuesta técnica para electrificación de Aire Acondicionado	Se instalarán ductos de PVC de 2 y de 1 1/4 Pulgada, para la conexión de los aires acondicionados y las condensadoras. Se dejara previsto el conductor thhn 3#4, 1#4, de aluminio para la manejadora y conductor thnn 3#6, 1#8 aluminio para condensadora.	Q. 23,400.00

Continuación del apéndice 6.

<p>Propuesta Técnica para Tableros y Red de tierra Física</p>	<p>Se separará del tablero existente en el área y se colocará un tablero de 18 polos para los nuevos circuitos. Se necesita instalar una red de tierra física especial para el área que se remodelara, la cual consistirá en una tierra física tipo Delta con varilla de cobre, la cual se le buscara un lugar en el área de jardín.</p>	<p>Q. 45,200.00</p>
<p>Suministro e instalación de equipo para inyección y extracción de aire</p>	<p>Suministro e instalación de sistema de aire acondicionado y un sistema de extracción para áreas de oficina y laboratorio, considerando: 1. Dos equipos tipo Split de 5 toneladas marca Comfortstar 2. Un equipo de confort de 5 toneladas (importado) 3. Un equipo de extracción de aire de 2,150 CFM 4. Conexión eléctrica entre 10 y 15 m Entre tablero de toma de fuerza y el equipo 5. Instalación de condensador en terraza sobre área de las oficinas (5 metros entre condensador y manejadora) 6. Fabricación de Bases para los equipos de aire acondicionado y ventilación. 7. Fabricación e instalación de 2 cajones para filtros para suministro de aire de máquina de aire acondicionado. 8. Fabricación e instalación de ducto para suministro y retorno de equipos de 5 toneladas. 9. Instalación de tubería de refrigeración con sus señales entre manejadora y condensador de equipo de 5 toneladas, no mayor a 5 metros de separación. Una dimensión mayor se cotizará por metro adicional. 10. Fabricación e Instalación de ductos para aparatos de extracción. 11. Instalación de 8 rejillas tanto de suministro como de retorno. 9. Instalación de tubería de refrigeración con sus señales entre manejadora y condensador de equipo de 5 toneladas, no mayor a 5 metros de separación. Una dimensión mayor se cotizará por metro adicional. 10. Fabricación e Instalación de ductos para aparatos de extracción. 11. Instalación de 8 rejillas tanto de suministro como de retorno.</p>	<p>Q. 295,900.00</p>
<p>Valar total a cancelar</p>		<p>Q.1,042,350.0</p>

Fuente: elaboración propia.

