



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org

(2 of 2)

TECHNICAL ASSISTANCE TO THE PHARMACEUTICAL PRODUCTION
UNIT OF THE SOCIAL SECURITY

SI/VEN/86/035

VENEZUELA

Terminal report
Volume II**

Prepared for the Government of Venezuela
by the United Nations Industrial Development Organization,
acting as executing agency for the United Nations Development Programme

Based on the work of Mr. Christian R. Noe, team leader;
Mr. R. Trannoy, expert in formulation and packaging of pharmaceutical dosage forms,
and Mr. Sandor Szabo, expert in Quality Assurance and Control

United Nations Industrial Development Organization
Vienna

* The main body of this report has been issued under symbol DP/ID/SER.B/ 536.

** This document has been reproduced without formal editing.

TABLE OF CONTENTS

ANNEXES	Page
I - Memoria de la XIII Conferencia General de Fifarma	1
II- Precios de las Medicinas, Relación Salarics/Medicinas	2
III- El Avance de las Medicinas no puede detenerse	4
IV - Tablas de Presupuesto de Requerimientos para diferentes dependencias del Despacho	5
V - Introducción	31
VI - Tablas de Comprimidos y Cápsulas	39
VII - Cuadros del Personal obrero y Empleado en el Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas	41
VIII- Organigramas	47
IX - Flujograma	49
X - Documentos administrativos	50
XI - Training	62
XII - Techno-Economical Analysis	66
XIII - Sistema de Evaluación de las Buenas Prácticas de fabricación de las empresas farmacéuticas	69
XIV - Cuadro de la Jefatura de Control de Calidad	202
XV - Documentos utilizados por el Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas para el Control de Calidad	203
XVI - Manual para Evaluación del Sistema de Control de Calidad de Empresas	231
XVII- Ficha de Evaluación	270
XVIII- Recommendations for good Pharmaceutical Control Laboratory Practices	271
XIX - General Recommendations for Production Hygiene	286
XX - Descripción y Características de Líquido Concentrado para Uso General	300
XXI - Algunas Consideraciones en la Fabricación de Tabletas	302
XXII - Stability of Pharmaceutical Substances and Simple Methods of Detecting their Degradation - References	312
XXIII- Drogas a Utilizar	313
XXIV - Materia Prima para Importación	314
XXV - IVIC INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS	319
XXVI - Participation of the Centre for Chemistry I.V.I.C in the Project of a Multi-Purpose Plant for the Production of Essential Drugs	331

	<u>Page</u>
XXVII - Informe de la Facultad de Farmacia - Caracas	335
XXVIII - Listados de Materias Primas para ser Sintetizadas	341
XXIX - La Industria Química en Venezuela	349
XXX - Import Prices of Some Chemicals	361
XXXI - Síntesis de Eteres Cíclicos Prostanoides con Actividad Hematológica o Inmunológica	362
XXXII - Basic Instruments Available in the Center for Chemistry Venezuelan Institute for Scientific research (I.V.I.C)	382
XXXIII - Some Data on the Infrastructure of Utilities at Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas	384
XXXIV - Evaluación de Empresas Nacionales	386
XXXV - Publicaciones oficiales del diario de Caracas - Venezuela	399
XXXVI - Decretos leyes sobre el Control de la Calidad Atmosférica emitidos por el Presidente de la República Jaime Lusinchi	400
XXXVII - Analisis de Costos de Sistemas de Tratamiento para Aguas Residuales Industriales	424

MEMORIA DE LA XIII CONFERENCIA GENERAL DE FIFARMA

(Río de Janeiro, 16 al 18 de Octubre de 1985)

Dr. Pedro Penzini Fleury, Presidente de la Cámara de la Industria Farmacéutica Venezolana —CIFAVE—.

El caso de la industria farmacéutica establecida en Venezuela posiblemente difiera en algunos aspectos de la similar situación en que se encuentra este sector industrial en la totalidad de los países de América Latina.

Recientes informes del I.M.S., publicados durante la III Convención celebrada por la Asociación Mexicana de Industriales Farmacéuticos —AMIF— en Acapulco demuestran que los precios de los productos farmacéuticos venezolanos son los más bajos en esta parte del continente. Ello sin duda tiene una explicación en el hecho de la absurda y errónea política oficial de fijación de precios establecida por el gobierno nacional desde el año 1960 y mantenida, apenas sin variante hasta el año de 1954, periodo de tiempo en el cual se mantuvieron prácticamente congelados los precios de los productos farmacéuticos.

Al sobrevenir lo que se conoce en el argot popular venezolano como el fatídico "viernes negro" o sea el día 18 de febrero de 1983, en el que hasta ese momento el fuerte bolívar venezolano se derrumbó y se implantó el control de cambio (producto de los múltiples errores políticos y administrativos cometidos en nuestro país en los últimos 10 años), el proceso de descapitalización de la industria llegó a niveles sumamente alarmantes, ya que a pesar de los esfuerzos realizados por la industria para controlar los gastos operativos, los efectos de las medidas cambiarias y de la devaluación del bolívar se hicieron sentir agudamente en todas las partidas que integran estos gastos.

El propio gobierno anterior reconociendo la gravedad del problema, que había provocado además el cierre de varios laboratorios nacionales y de por lo menos 3 plantas de productos farmacéuticos internacionales, accedió a firmar un Acta Convenio con CIFAVE, mediante la cual el Ministerio de Fomento implementaría un incremento de precios y la industria se comprometía a no solicitar nuevas variaciones en los mismos durante el año de 1983.

Sin embargo este Convenio no fue cumplido por el sector oficial y al tomar posesión el nuevo gobierno en febrero de 1984, CIFAVE continuó su ardua lucha en defensa de una justa política de fijación de precios, la cual finalmente se concretó en una disposición del mencionado Despacho oficial estableciendo un aumento de los productos existentes, en forma gradual desde un 30% para los medicamentos comprendidos entre un bolívar a Bs. 15.00 y en forma decreciente para el resto de los productos de precio más bajo, hasta llegar a los de Bs. 60.00 que continuaban congelados. En virtud de que la situación económica se preveía para 1985 aun más crítica y que la moneda nacional continuaría devaluándose, el gobierno aceptó los argumentos de la industria y consignó en un Acta de fecha 8 de Octubre de 1984 que se procedería a determinar 7 meses después del aumento citado, los cuales se cumplirían en Mayo del presente año, los ajustes en los precios de los productos farmacéuticos derivados del diferencial cambiario que paso a principios de año, de Bs. 4.30 por dólar a Bs. 7.50 para la importación de insumos adquiridos por nuestro sector manufacturero.

Paralelamente CIFAVE continuó realizando esfuerzos cerca del sector oficial para que se procediera a reconocer los aumentos de precios, con los ajustes derivados del diferencial cambiario citado, a los productos importados terminados, lo que se logró en Marzo del año en curso. Y obtuvimos finalmente que el Ministerio de Fomento y la Comisión Nacional de Costos, precios y Salarios —CONACOPRESA—, se decidiera a fijar los precios de los llamados productos nuevos que estaban engavetados en el citado organismo oficial desde hacía ya más de un año sin que dichos productos pudieran salir al mercado.

La situación se ha agravado por el hecho de que hasta la fecha no se ha cumplido el Acta que reconoce los ajustes del diferencial cambiario en los precios de los productos farmacéuticos ya existentes en el mercado, lo que ha agudizado la crisis en nuestro sector industrial, al tener que adquirir los insumos importados a Bs. 7.50 —cambio oficial— y aun a Bs. 14.50 —cambio libre—, para luego vender los productos con insumos supuestamente adquiridos a Bs. 4.30 por dólar.

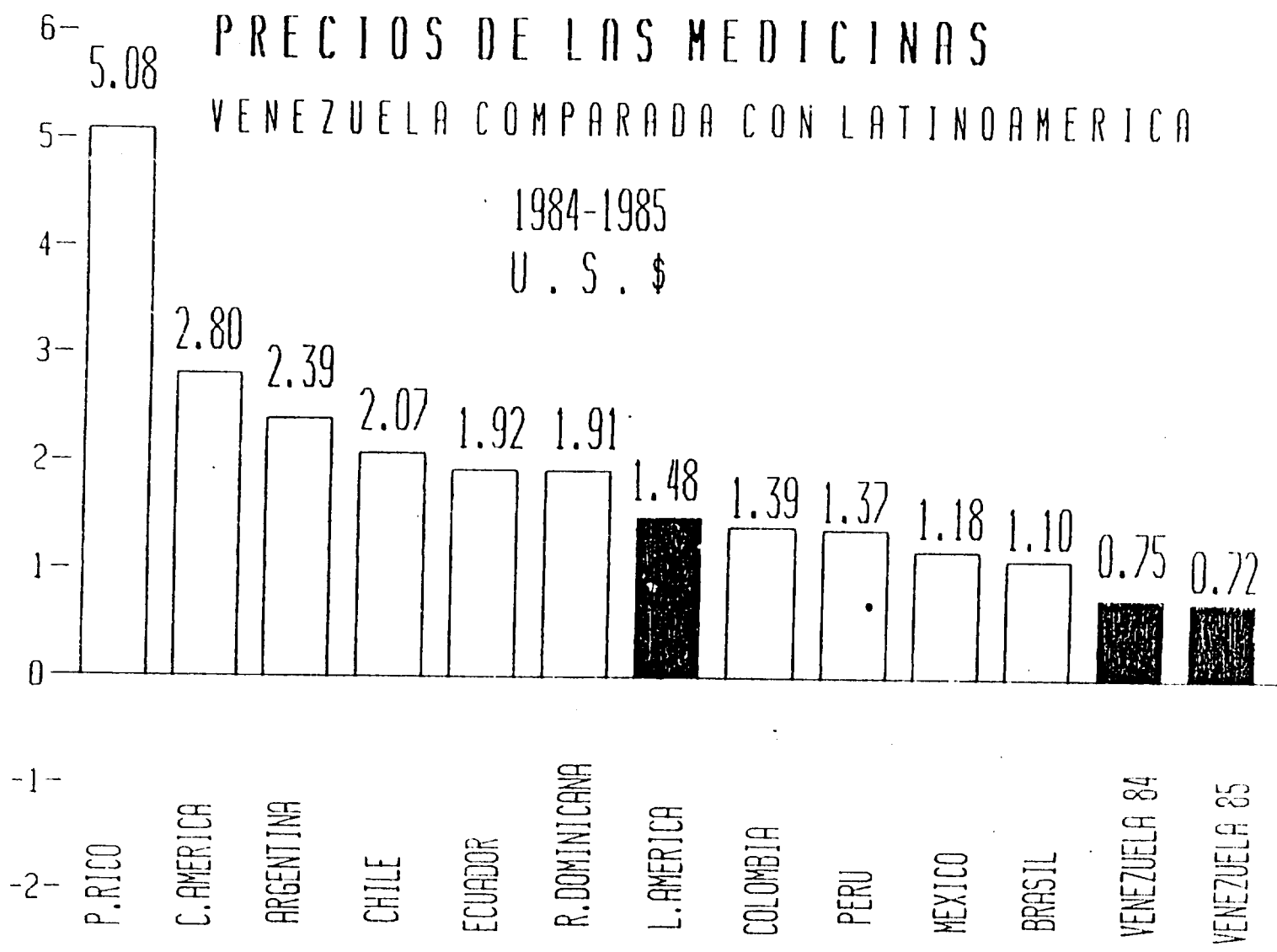
Como es lógico estamos confrontando los problemas derivados del control de cambio, el acceso a las divisas, la importación de insumos para la industria y el aumento de los costos de insumos nacionales, etc. Ello ha provocado en determinados momentos ciertos desajustes en el abastecimiento de medicamentos al mercado y la paralización de la producción en diversas empresas.

En el caso de Venezuela debemos reconocer que el actual gobierno ha propiciado y mantenido una política de diálogo con la Cámara de la Industria Farmacéutica, estableciendo Comisiones Mixtas que están estudiando problemas de gran interés, como por ejemplo, el programa de medicamentos prioritarios, las posibilidades de fabricación de materias primas químico-farmacéuticas, la de fijación de precios a las materias primas importadas por las empresas multinacionales y una importante Comisión que se refiere a lo que se denomina el Grupo Programador de la Industria Farmacéutica, que está integrada por representantes del Ministerio de Fomento, de Sanidad y Asistencia Social, del Ministerio de Planificación, de CIFAVE, de la Federación de Pequeños Industriales y de la Confederación de Trabajadores de Venezuela. Este Grupo Programador ha venido realizando estudios sobre los diversos aspectos que pudiera comprender una política oficial a mediano y largo plazo, aplicable a nuestro sector industrial, cuyos lineamientos el gobierno podrá aceptar total o parcialmente o modificarlos en definitiva, en un intento para definir las reglas del juego.

Las relaciones con el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, principal comprador a nivel oficial de los productos farmacéuticos, se mantienen en forma bastante aceptables, así como las relaciones con los gremios profesionales médico-farmacéuticos. Existe una marcada tendencia del organismo regulador de la industria, el Ministerio de Fomento, a fijar precio de referencia para la importación de insumos, pese a que

se ha demostrado que el consumo anual de divisas por este concepto en nuestro sector industrial es uno de los más bajos comparativamente.

Al momento de este informe la situación de la industria farmacéutica en Venezuela, sin haber podido aun superar la crisis, es de expectativa preocupante, ya que la misma esta requiriendo con urgencia una definitiva solución que permita definir esta dramática situación. Han sido numerosos los estudios técnicos, económicos y financieros que CIFAVE ha presentado al señor Ministro de Fomento y a la CONACOPRESA para justificar los planteamientos y las aspiraciones del sector.



RELACION SALARIOS / MEDICINAS 1985

PAIS	PORCENTAJE DEL SALARIO MINIMO QUE SE GASTA EN MEDICINAS	CANTIDAD DE MEDICI- NAS QUE SE COMPRAN CON UN SALARIO MI- NIMO (PROMEDIO)
<i>CHILE</i>	3 . 3 8	3 0
<i>ECUADOR</i>	2 . 8 9	3 5
<i>C. AMERICA</i>	2 . 4 8	4 0
<i>PERU</i>	2 . 3 6	4 2
<i>BRASIL</i>	2 . 2 9	4 4
<i>ARGENTINA</i>	1 . 8 8	5 3
<i>COLOMBIA</i>	1 . 5 4	6 5
<i>MEXICO</i>	1 . 2 6	7 9
<i>VENEZUELA</i>	0 . 9 7	1 3 5 UNID

EL AVANCE DE LAS MEDICINAS
NO PUEDE DETENERSE
RELACION DE PRODUCTOS NUEVOS

1982 1983 1984 1985
VALOR DE LOS NUEVOS PRODUCTOS
EN PROPORCION AL MERCADO TOTAL

PAIS	PORCENTAJE			
	1982	1983	1984	1985
ARGENTINA	15.2			
BRASIL	7.2			
COLOMBIA	6.3			
ECUADOR	5.8			
PERU	4.7			
PUERTO RICO	3.8			
R. DOMINICANA	3.2			
VENEZUELA	2.3	1.0	1.1	0.4
MEXICO	2.0			

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS

Annex IV

PRESUPUESTO DE REQUERIMIENTOS PARA DIFERENTES DEPENDENCIAS DEL DESPACHO

DEPENDENCIAS	CANTIDAD DE REMOLONES		TOTAL ANUAL ESTIMADO POR GRUPOS DE				VALOR TOTAL ESTIMADO DE MATERIAS PRIMAS EN DOLARES A Bs. 7,5	
	TOTAL	PARA ELABORAR	COMPRESIONADOS	CAPSULAS	LIQUIDOS FCOS.	POMADAS (TUBOS)		S.R.O. SOBRES
AMBULATORIOS PARA ATENCION MEDICA PRIMARIA (932 SERVICIOS)	50	30	36.923.200	21.211.200	5.371.540	212.112	1.964.000	3.348.875,53
DISPENSARIOS DE MEDICINAS SIMPLIFICADAS (2.538 SERVICIOS)	46	30	12.187.160	5.076.000	3.079.208	81.216	1.015.200	1.292.520,45
CARDIOVASCULAR	27	13	14.000.000	5.100.000	--0--	--0--	--0--	212.416,40
DERMATOLOGIA		1	--0--	300.000	--0--	--0--	--0--	30.860,00
EPIDEMIOLOGIA(ZOONOSIS)		2	--0--	500.000	10.000	--0--	--0--	10.563,33
GIENE MENTAL	49	40	14.903.000	2.960.000	76.205	--0--	--0--	177.814,00
MATERNAL INFANTIL		1	--0--	--0--	--0--	--0--	1.340.000	146.666,66
ODONTOLOGIA		1	4.000.000	--0--	--0--	--0--	--0--	133.333,33
TUBERCULOSIS Y ENFERMEDADES PULMONARES.		6	750.000	1.080.000	--0--	--0--	--0--	338.112,66
VENEROLOGIA		3	6.000	2.440.000	4.900	--0--	--0--	67.140,73
ENDEMIAS RURALES		1	11.000.000	--0--	--0--	--0--	--0--	LAS MATERIAS PRIMAS ADQUIRIDAS POR LA DIRECCION GENERAL SECTORIAL DE SANEAMIENTO AMBIENTAL.

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS

AMBULATORIOS PARA ATENCION MEDICA PRIMARIA
 RENGLONES A ELABORAR POR EL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES FARMACEUTICAS
 982 SERVICIOS.

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD ANUAL P/1 SERVICIO	CANTIDAD TOTAL	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL GENERAL
01	Acetaminofen 30 ml. gotas	fcos.	1.228	1.205.896	2,25	2.713.260,00
02	Ampicilina 250 mg.	cáps.	720	707.040	6,50	4.595.760,00
03	Ampicilina 250 mg.	cáps.	4.800	4.713.600	0,26	1.225.536,00
04	Ampicilina 500 mg.	cáps.	4.800	4.713.600	0,50	2.536.800,00
05	Aminofilina 120 ml.	fcos.	144	141.408	5,00	707.040,00
06	Teofilina tabl 100 mg.	tabl.	1.200	1.178.400	0,25	294.600,00
07	Acido ascorbico gotas	fcos.	200	195.400	2,40	471.360,00
08	Aspirina 500 mg.	comp.	4.800	4.713.600	0,026	122.553,60
09	Aspirina 100 mg.	comp.	4.800	4.713.600	0,013	61.276,80
10	Antianemico jarabe	fcos.	600	589.200	2,25	1.325.700,00
11	Alfaetildopa 250 mg.	cáps.	8.000	7.856.000	0,15	1.178.400,00
12	Antianemico 200 mg.	Tabl.	24.000	23.568.000	0,025	589.200,00
13	Benzoato de Bencilo 120 ml.	fcos.	200	195.400	1,801	353.520,00

1
0
1

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS

AMCULATORIOS PARA ATENCION MEDICA PRIMARIA
 RENGLONES PARA ELABORAR EN EL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES FARMACEUTICAS
 982 SERVICIOS.

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD ANUAL P/1 SERVICIO	CANTIDAD TOTAL	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL GENERAL
14	BACITRACINA POMADA 15 gr.	tubos	144	141.409	2,80	395.942,40
15	ERITROMICINA 250 mg.	cáps.	4.000	3.928.000	0,30	1.178.400,00
16	ERITROMICINA SUSPENSION	fcos.	400	392.800	3,20	1.256.960,00
17	ANTIESPASMODICAS GOTAS 30 ml	fcos.	96	94.272	2,35	221.539,20
18	HIPOCLOROTIAZIDA 50 mg.		2.000	1.964.000	0,036	70.704,00
19	ODDROCLOROHIDROXIQUINOLEINA POMADA 50 gr.	tubos	48	47.136	3,00	141.408,00
20	INDANO LOCIGN 120 ml.	fcos.	144	141.408	1,75	245.714,00
21	MEBENDAZOL. SUSPENSION 30 ml.	fcos.	400	392.800	2,70	1.060.560,00
22	MEBENDAZOL 100 mg.	comp.	800	785.600	0,058	45.564,80
23	OXOLAMINA INFANTIL 120 ml.	fcos.	800	785.600	2,20	1.728.320,00
24	OXOLAMINA ADULTOS 120 ml.	fcos.	400	392.800	2,50	982.000,00
25	PIPERAZINA JARABE 50 ml.	fcos.	120	117.840	2,30	271.032,00
26	SUERORAL.	sobres	2.000	1.964.000	0,60	1.178.400,00

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS

AMBULATORIOS PARA ATENCION PRIMARIA
REGLONES A ELABORAR POR EL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES FARMACEUTICAS

982 SERVICIOS.

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD ANUAL P/1 SERVICIO	CANTIDAD TOTAL	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL GENERAL
27	SULFADIAZINA DE PLATA 50 gr.	tubos	24	23.568	3,25	76.596,00
28	TINTURA DE YODO 120 ml.	fcos.	8	7.856	1.85	14.533,60
29	MINERUSAL LITRO	fcos.	10	9.820	10,00	98.200,00
					TOTAL.....	24.960.829,60

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES

FARMACEUTICAS
S.A.S.

DISPENSARIOS DE MEDICINA SIMPLIFICADA
REGLONES A ELABORAR POR EL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS 2.538 SERVICIOS.

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD ANUAL P/1 SERVICIO	CANTIDAD TOTAL	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL GENERAL
01	ACETAMINOFEN GOTAS X 30 ml.	fcos.	60	152.280	2,25	342.630,00
02	ASPIRINA ADULTOS 500 mg.	tabl.	1.200	2.045.600	0,026	79.185,60
03	ASPIRINA INFANTIL 100 mg.	tabl.	1.600	4.060.800	0,013	52.790,40
04	ACIDO ASCORBICO 30 ml. gotas.	fcos.	36	91.368	2,40	219.283,20
05	ANTIESPASMODICAS 30 ml. gotas.	fcos.	36	91.368	2,40	219.283,20
06	ANTIEMETICO 200 mg.	tabl.	12.000	34.456.000	0,025	861.400,00
07	ANTIEMETICO JARABE	fcos.	140	355.320	2,25	799.470,00
08	AGUA DE ALIBOUR	tabl.	40	101.520	0,096	9.745,90
09	AZUL DE METILENO 30 ml.	fcos.	12	30.456	2,15	65.480,40
10	BACITRACINA POMADA 30 gr.	tubos	24	60.912	2,80	170.553,60
11	BENZOATO DE BENCILO X 120 ml.	fcos.	24	60.912	1,80	109.641,60
12	ERITROMICINA SUSPENSION 250 mgx fcos. 80 ml.	fcos.	120	304.560	3,20	974.592,00
13	ERITROMICINA 250 mg.	tabl.	1.400	3.553.200	0,30	1.065.960,00

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS
 M.S.A.S.

DISPENSARIOS DE MEDICINA SIMPLIFICADA
 RENGLONES A ELABORAR POR EL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS SERVICIOS 2.538

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD ANUAL P/1 SERVICIO	CANTIDAD TOTAL	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL GENERAL
14	FRICCIONES FCOS ₂ x 100 ml.	fcos.	40	101.520	2,20	223.344,00
15	FLUORURO DE SODIO 500 mg.	tabl.	100	253.800	0,079	20.050,20
16	YODO POVIDINE SOLUCION x120 ml.	fcos.	12	30.456	2,50	76.140,00
17	YODO CLORO OXIQUINOLEINA POMADA	tubos.	8	20.304	2,65	53.805,60
18	METRONIDAZOL 250 mg.	tabl.	400	1.015.200	0,153	155.325,60
19	LINDANO LOCION X 120 ml.	fcos.	12	30.456	1,75	53.298,00
20	MEBENDAZOL 100 mg.	tabl.	120	304.560	0,058	17.664,48
21	MEBENDAZOL SUSPENSION 30 ml.	fcos.	120	304.560	2,70	822.312,00
22	OXOLAMINA INFANTIL JARABE 120 ml.	fcos.	120	304.560	2,20	670.032,00
23	OXOLAMINA ADULTO jarabe 120 ml.	fcos.	80	101.520	2,50	253.800,00
24	POLIVITAMINICO	cáps.	1.200	3.045.600	0,051	155.325,60
25	SALES DE REHIDRATACION ORAL	sobre	400	1.015.200	0,60	609.120,00
26	ALCOHOL YODO SALICILICO x 100 ml.	fcos.	4	10.152	1,85	18.781,20

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS
 M.S.A.S.

DISPENSARIOS DE MEDICINA SIMPLIFICADA
 RENGLONES A ELABORAR POR EL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES FARMACEUTICAS.
 2.538 SERVICIOS.

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD ANUAL P/1 SERVICIO	CANTIDAD TOTAL	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL GENERAL
27	TEOFILINA 100 mg.	tabl.	480	1.218.240	0,074	90.149,76
28	TEOFILINA JARABE (AMINOFILINA)	fcos.	180	456.840	2,80	1.279,152,00
29	VIOLETA DE GENCIANA 30 ml.	fcos.	12	30.456	1,90	57.866,40
					TOTAL Bs.	8.664.782,74
					INCREMENTO + 11,5% =	9.661=232,75

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS

H I G I E N E M E N T A L

	NEUROLEPTICOS	REQUERIMIENTOS TOTAL ANUAL P/TODOS LOS SERVICIOS "A y B"	MAT/PRIMAS EXISTENCIA AÑO 86	MEDICAMENTOS PLANIFICADA 1.986	SOLICITADAS MAT.PRIMA (SOL.) LIC-8-86	ALMACEN DE FARMACIA. EXISTENCIA DE PRODUCTO TERMINADO p/26-02-86
01	CLORPROMAZINA, (Largactil) cáps. de 100 mg.	1.368.800	200 Kg.	800.000	--0--	712.800
02	CLORPROMAZINA, comp. de 25 mg.	317.500		400.000	--0--	--0--
03	CLORPROMAZINA, gotas.	32.140		--0--	--0--	1.030
04	CLORPROMAZINA amp. 5cc. 25 mg.	57.500		--0--	--0--	--0--
05	CLORPROMAZINA, cáps. 50 mg.			--0--	--0--	219.000
06	TIORIDAZINA (Meleril) caps. 100 mg.	275.500	--0--	200.000	--0--	181.600
07	TIORIDAZINA, cáps. 25 mg.	680.852	--0--	300.000	--0--	446.000
08	TRIFLUOPERAZINA, (Stelazine) comp. 10 mg.	1.625.964	--0--	2.000.000		679.050
09	TRIFLUOPERAZINA, comp. 5 mg.	374.994	--0--	1.000.000		1.209.900
10	TRIFLUOPERAZINA, fcos. amp. 3mg.xcc.	2.300	--0--	--0--		--0--
11	TRIFLUOPERAZINA, comp. 1 mg.		--0--	500.000		492.800
12	PROPERICIAZINA (Neuleptil) cap. 10 mg.	41.400	--0--	--0--	--0--	--0--
13	PROPERICIAZINA, cáps. 5 mg. al 4%	49.000	--0--	--0--	--0--	--0--
14	PROPERICIAZINA, gotas.	28.000	--0--	--0--	--0--	--0--
15	LEVOPROMAZINA, (Sinogan) comp. 100 mg.	115.000	--0--	--0--	15 Kg.	22.750
16	LEVOPROMAZINA, comp. 25 mg.	321.500	--0--	600.000		89.000
17	LEVOPROMAZINA, amp. 1 cc.	2.300	--0--	--0--	--0--	0
18	THIOPROPERSZINA, (Mayeptil), comp. 10 mg.	423.000	--0--	--0--	--0--	0
19	PIPERIDINO-BUTIROFENONA (Haldol) tabl. 5mg.	92.000	--0--	--0--	--0--	0

	NEUROLEPTICOS	REQUERIMIENTOS TOTAL ANUAL P/TODOS LOS SERVICIOS "AyB"	MAT/PRIMAS EXISTENCIA AÑO 86	MEDICAMENTOS PLANIFICADA 1.986	SOLICITADAS MAT.PRIMA LIC-8-86	ALMACEN DE FARMACIA EXISTENCIA DE PRODUCTO TERMINADO P/28-02-86
10	PIPERIDINO BUTIROFENONA, gotas 1 mg. x 1 cc.	92.000	--o--	--o--	---o--	--o--
11	PIPERIDINO- BUTIROFENONA, 1 amp. 1cc.	23.000	--o--	--o--	--o--	--o--
12	MODITEN, amp. 25 mg. 1 cc.	680.852	--o--	--o--	--o--	--o--
	TRANQUILIZANTES					
13	CLORDIAZEPOXIDO (Librium) cáps. 10 mg.	55.200		--o--	--o--	94.500
14	CLORDIAZEPOXIDO, cáps. 5 mg.	33.396		--o--	--o--	347.300
15	CLORDIAZEPOXIDO, 25 mg. cáps		12,5 Kg.	--o--	--o--	15.000
16	DIAZEPAM (Valium) comp. 10 mg.	119.370		300.000		65.500
17	DIAZEPAM, comp. 5 mg.	287.500		500.000		1.134.000
18	DIAZEPAM, comp. 2 mg.	174.458	8 Kg.	1.500.000	2,5 Kg.	430.000
19	DIAZEPAM, jarabe 100 cc.	3.150		--o--		--o--
20	LORAZEPAM, (Ativan) comp. 2,5 mg.	23.000	--o--	---o--	--o--	1.795.360
21	LORAZEPAM, comp. 1 mg.	42.000	--o--	---o--	--o--	1.517.100
	ANTI-DEPRESIVOS					
22	AMITRIPTILINA, (triptanol) comp. 25 mg.	287.500	--o--	500.000	--o--	4.750
23	AMITRIPTILINA, comp. 10mg.	52.900	--o--	120.000	--o--	--o--
24	AMITRIPTILINA, FCOS. AMP. 10 mg. x cc.	63.000		--o--	---o--	--o--
25	TOFRANIL, 25 mg.	201.000	--o--	---o--	--o--	100.350
26	TOFRANIL, 10 mg.	117.280	--o--	--o--	--o--	--o--

ANTIPILEPTICOS.		REQUERIMIENTOS TOTAL ANUAL P/TUOS SERVICIOS " A y B"	RESERVAS EXISTENCIA D/O 86	MEDICAMENTOS PLANIFICADA 1.986	SOLICITADAS MAT. PRIMA LIC-8-86	ALMACEN DE FARMACIA EXISTENCIA DE PRODUCTO TERMINADO P/ 28-02-86
37	FENOBARBITAL, tab. 15 mg.	251.750	50 Kg.	300.000	50 Kg.	668.000
38	FENOBARBITAL, comp. 0,1 g.	301.775		500.000		7.000
39	FENOBARBITAL AMP. 1 cc. 200 mg.	16.790		--0--		12.258
40	FENOBARBITAL, elixir	11.300		--0--		4.706
41	FENOBARBITAL, comp. 30 mg.	--0--				616.500
42	FENOBARBITAL, amp. 40 mg.	--0--				2.703
43	CARBAMAPEZINA, (tegretol) comp.	143.000		250.000	100 Kg.	--0--
44	HIDALAN PRONIN LUMINAL (comital L) C.O,15 g.	425.200		--0--	--0--	479.750
45	DIFENIL HIDANTOINA SODICA (epamin) comp. 30 mg.	274.500		500.000		406.300
46	DIFENIL HIDANTOINA SODICA, comp. 100	918.180		500.000		--0--
47	DIFENIL HIDANTOINA SODICA, inyectable	2.300		--0--		--0--
48	DIFENIL HIDANTOINA SODICA, jarabe	10.750	170 Kg.	--0--	50 Kg.	--0--
49	MYOCLINE, comp. 0,25 g.	103.500		--0--		49.700
50	HEPNOTICOS BARBITURICOS					
51	FENILETHIMALONILUREA INFANTIL, (luminal if) tab. 0,15 g.	146.000				
52	IMIPRAMINA CLORHIDRATO 25 mg.		12 Kg.	--0--	--0--	25.500
53	TRIDIONE 25 mg.		--0--	--0--	--0--	585.300

CARDIOVASCULAR

ESPECIFICACIONES	REQUERIMIENTOS TOTAL ANUAL	MATERIAS PRIMAS EXIST. AÑO 86	MEDICAMENTOS PLANIFICADOS AÑO 86	*MAT/PRIMAS *SOLICITADAS *Lic-Pub.1-36	*CANTIDAD	*PRECIO UNITARIO	*PRECIO TOTAL
VASODILATADORES							
DINITRATO DE ISOSORBIDE COMP. 5 mg.	1.000.000	--0--	700.000				
DINITRATO DE ISOSORBIDE COMP. 10 mg.	1.000.000	--0--	700.000	50 Kg	5 Kg.	210,00	1.050,00
DINITRATO DE ISOSORBIDE COMP. 40 mg	1.000.000	--0--	--0--				
CLORHIDRATO DE PRAZOSIN COMP. 1 mg.	3.000.000	--0--	--0--	--0--	5 Kg.	39,375	
CLORHIDRATO DE PRAZOSIN COMP. 2 mg.	3.000.000	--0--	--0--	--0--			196.675,00
CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA CRACEAS 50 mg.	3.000.000	--0--	--0--	--0--	150 Kg.		
ANTIARRITMICOS							
SULFATO DE QUINIDINA COMP. 200 mg.	2.000.000	--0--	1.500.000	100 Kg.	400 Kg.		
DEXILETINE COMP. 200 mg.	6.000.000	--0--	--0--	--0--	200 Kg.		
VERAPAMIL COMP. 80 mg.	3.000.000	--0--	--0--	--0--	240 kg.	1.425	342.000

SEDANTES							
DIAZEPAM 10 mg. COMP.	1.500.000	--o--	1.000.000				
DIAZEPAM 5 mg. COMP.	1.500.000	--o--	750.000	20 Kg.			
ANTIAGREGANTE							
ASPIRINA COMP. 500 mg.	1.500.000	2.600 Kg.	1.500.000	--o--			
DIPIRIDAMOL GRAGEAS 75 mg.	2.000.000	--o--	--o--	--o--			
PRODUCTOS BIOLÓGICOS							
PENICILINA BENZATÍNICA fcos.	3.000 a 5.000 fcos.	--o--	---q--	--o--			
DIURETICOS							
HIDROCLORTIAZIDA COMP. 50 mg.	3.000.000	--o--	3.000.000	150 Kg.			
FUROSEHIDA COMP. 40 mg.	3.000.000	--o--	2.500.000	120 Kg.			
DIGITALICOS							
LANATOSIDO C AMPOLLAS	1.000.000 a 1.500.000	--o--	--o--	--o--			
DIGOXINA COMP.	2.000.000	--o--	--o--	--o--			
ANTIHIPERTENSIVOS							
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL COMP. 10 mg.	4.000.000	--o--	1.500.000	40 Kg.	80	450,00	36.000
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL	2.000.000	--o--	600.000				

ESPECIFICACIONES	REQUERIMIENTOS TOTAL ANUAL	MATERIAS PRIMAS EXIST. AÑO 86	MEDICAMENTOS PLANIFICADOS ANU - 86	* MAT/PRIMAS * SOLICITADAS LIC-PUB. 1.86	* CANTIDAD	* PRECIO UNITARIO	* PRECIO TOTAL
IPROPAMIDA GRACEAS 2,5 mg.	3.000.000	--0--	--0--	--0--	--0--		
NETEPIDINA CAPS. 10 mg.	2.000.000	--0--	--0--	--0--	20	1.099,00	21.980,00
NADOLOL COMP. 80 mg.	2.000.000	--0--	--0--	--0--	170	5.650,00	961.520,00
ELCENIDINA COMP. 0,15 mg.	2.500.000	--0--	--0--	--0--	0,5	105,00	52,50

PRE SUPUESTO PARA SER SOLICITADO CON CREDITO ADICIONAL.

DIVISIÓN DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS
 M.S.A.S.

PLANIFICACION 1.986 CON PRESUPUESTO DEL AÑO-
 1.985 ASIGNADO AL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES FARMACEUTICAS Y PARTIDA ASIGNADA POR LA-
 DIRECCION GENERAL SECTORIAL DE SALUD.

OBJETIVOS	DESCRIPCION	UNIDAD	TOTALES
1.1	Liquidos uso Interno	c/u	1.270.000
1.2	Liquidos uso Externo	c/u	270.000
1.3	Pomadas	c/u	50.000
1.4	Comprimidos	M.	65.610
1.5	Cápsulas	M	19.100
1.6	Sales de Rehidratación Oral	c/u	2.500.000

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS
 M.S.A.S.

PROGRAMA: CONSUMO ANUAL DE
 LA SECCION DE CAPSULAS
 SECCION DE PRODUCCION.
 (SOLIDOS)

D.N.	DESCRIPCION.	U DE M.	1er. TRIMESTRE	2do. TRIMESTRE	3er TRIMESTRE	4to. TRIMESTRE	TOTAL ANUAL
01	ALFA METIL DOPA 500 mg.	M	500 Enero.	--o--	--o--	--o--	500
02	ALFA METIL DOPA 250 mg.	M	500 Marzo	500 Mayo	500 Julio	1.000 Octubre y Noviembre	2.500
03	AMPICILINA 250 mg.	M	--o--	Abril 500 Junio 500	--o--	--o--	1.000
04	AMPICILINA 500 mg.	M	Febr. 800 Marzo 600	--o--	--o--	--o--	1.400
05	COMPLEJO " B"	M	Enero 500	Abril 500 Junio 500	Agosto.500	Oct 600	2.400
06	DIFENIL HIDANTOINA SODICA 100 mg.	M	--o--	--o--	Sept. 500	--o--	500
07	DIFENIL HIDANTOINA SODICA	M	--o--	--o--	Sept. 500	--o--	500
08	ESTRICNINA SULFATO 100 mg.	M.	--o--	Mayo 500	--o--	--o--	500
09	OXITETRACICLINA 250 mg.	M	--o--	Junio 500	--o--	Nov. 500	1.000
10	RIFAMPICINA 300 mg.	M.	Feb. 500	--o--	Julio 500	Nov. 500	1.500
11	RIFAMPICINA 150 mg.	M	--o--	--o--	Julio 500 Agost.200	--o--	700
12	CLORPROMAZINA CLORHIDRATO 100 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic.800	800
13	CLORPROMAZINA CLORHIDRATO 25 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic.400	400

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS
M.S.A.S.

RESUMEN ANUAL DE LA
PRODUCCION DE COMPRIMIDOS
SECCION DE PRODUCCION.
(SOLIDOS)

O.N.	DESCRIPCION	U DE M.	1er. TRIMESTRE	2do. TRIMESTRE	3er. TRIMESTRE	4to. TRIMESTRE	TOTAL ANUAL
01	ACIDO ACETIL SALICILICO COMP. 500 mg.	M	Feb. 4.000	Abr 1/4.000	--o--	--o--	8.000
02	ACIDO ACETIL SALICILICO COMP. 100 mg.	M	--o--	May. 4.000	Jul. 4.000	--o--	8.000
03	ACETAMINOFEN	M	--o--	Abr. 1.000	--o--	--o--	1.000
04	DIAZEPAM 10 mg.	M	Enr. 600 Feb. 400	Jun. 300	--o--	--o--	1.300
05	DIAZEPAM 5 mg.	M	--o--	Jun. 1.500	--o--	--o--	1.500
06	DIAZEPAM DE 2 mg.	M	--o--	Jun. 1.500	--o--	--o--	1.500
07	HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg.	M	--o--	Jun. 2.000	Jul. 1.000	--o--	3.000
08	FENOBARBITAL 100 mg.	M	--o--	Jul 500	--o--	--o--	500
09	FENOBARBITAL 15 mg.	M	Feb. 300	--o--	--o--	--o--	300
10	FLUORURO DE SODIO 500 mg.	M	Feb. 400	--o--	--o--	--o--	400
11	LEVOMEPRIMAZINA 25 mg.	M	--o--	--	Jul. 600	--o--	600
12	ISONIACIDA 300 mg.						
13	ISONIACIDA 100 mg.						
14	FUROSEMIDA 40 mg.	M	--o--	--o--	Jul. 2.500	--o--	2.500
15	HIERRO 200 mg.	M	--o--	--o--	Agt. 4.000	Oct. 4.000	8.000
16	METRONIDAZOL 250 mg.	M	--o--	--o--			
17	MEBENDAZOL 100 mg.	M	Marz. 6.000	--o--	Spt. 6.000	--o--	12.000

SECCION DE PRODUCCION

O. N.	DESCRIPCION	U DE M.	1er. TRIMESTRE	2do. TRIMESTRE	3er. TRIMESTRE	4to. TRIMESTRE	TOTAL ANUAL
18	QUINIDINA SULFATO 200 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Oct. 1.500	1.500
19	THIORIDAZINA 100 mg.	M	--o--	Jun. 200	--o--	--o--	200
20	THIORIDAZINA 25 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Nov. 300	300
21	TRIFLUORPERAZINA 10 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Nov. 2.000	2.000
22	TRIFLUOPERAZINA 5 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Nov. 1.000	1.000
23	TRIFLUOPERAZINA 1 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Nov. 500	500
24	TEOFILINA 300 mg.	M	Feb. 300	--o--	--o--	--o--	300
25	TEOFILINA 200 mg.	M	Feb. 300	--o--	--o--	--o--	300
26	TEOFILINA 100 mg.	M	Feb. 200	--o--	--o--	--o--	200
27	AMITRIPTILINA 25 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic. 500	500
28	AMITRIPTILINA 10 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic. 120	120
29	CLORPRIPERIDEN PROPANOLOL 2mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic. 1.350	1.350
30	CLORHIDRATO DE PROPANOLOL 40 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic. 600	600
31	CLORHIDRATO DE PROPANOLOL 10 mg.	M	Ent. 1.500	--o--	--o--	--o--	1.500
32	CARBAMAZEPINA 200 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic. 250	250
33	CLORMIPRAMINA de 25 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic. 390	390
34	TIOPROPERAZINA 10 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic. 100	100
35	ORFENADRINA 50 mg.	M	--o--	--o--	--o--	Dic. 200	200
36	ISOSORBIDE 10 mg	M	--o--	May. 700	--o--	--o--	700
37	ISOSORBIDE 5 mg.	M	--o--	May. 700	--o--	--o--	700

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS
M.S.A.S.

PROGRAMA DE CONSUMO ANUAL
LIQUIDOS USO INTERNO
SECCION DE PRODUCCION.

D.N.	DESCRIPCION	U DE M	1er TRIMESTRE	2do. TRIMESTRE	3er. TRIMESTRE	4to TRIMESTRE	TOTAL ANUAL
01	ACETAMINOFEN fcos. x 30 ml. gotas	Fcos.	<u>134.000</u> Enero 66.666 Febr. 66.666	Jun. 66.666	Stp. 50.002	--o--	250.000
02	ACIDO ASCORBICO FCOS.x30ml gotas.	Fcos.	Feb. 40.000	<u>60.000</u> Abr. 20.000 May. 20.000 Jul. 20.000	--o--	--o--	100.000
03	ANTIEMETICO JARABE FCOSx 180 ml.	Fcos.	<u>80.000</u> Enero 40.000 Marz. 40.000	<u>80.000</u> Abr. 40.000 May. 40.000	Agt. 40.000	--o--	200.000
04	ANTIESPASMODICAS FCOS.x 30 ml.	Fcos.	Marz. 40.000	--o--	<u>50.000</u> Jul. 40.000 Agt. 10.000	Oct. 10.000	100.000
05	MEBENDAZOL SUSPENSION fcos.x 30 ml.	Fcos.	Marz. 66.000	--o--	Jul. 66.000	Nov. 68.000	200.000
06	OXOLAMINA PEDIATRICO fcos. x 120 ml.	Fcos.	Enr. 30.000	Ab1. 30.000	Stp. 30.000	<u>60.000</u> Oct. 30.000 Dic. 30.000	150.000
07	OXOLAMINA ADULTO fcos. x120 ml.	Fcos.	--o--	Ab1. 30.000	Agot. 30.000 Sept. 50.000	<u>160.000</u> Oct. 60.000 Nov. 50.000 Dic. 50.000	270.000
08	AMPICILINA SUSPENSION FCOS.x60 ml.	Fcos.	--o--	<u>20.000</u> Abril/10.000 May. / 10.000	<u>70.000</u> Agt. 50.000 Spt. 20.000	<u>210.000</u> Oct. 70.000 Nov. 70.000 Dic. 70.000	300.000

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE.
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS
 M.S.A.S.

PROGRAMA DE CONSUMO ANUAL
 LIQUIDOS USO EXTERNOS
 SECCION DE PRODUCCION.

O.N.	DESCRIPCION	U DE M	1er. TRIMESTRE	2do. TRIMESTRE	3er TRIMESTRE	4to TRIMESTRE	TOTAL ANUAL
01	ALCOHOL YODO SALICILICO FCOS. x 120 ml.	c/u	--0--	<u>20.000</u> Abr/10.000 May. 10.000	--0--	--0--	20.000
02	TINTURA DE YODO FCOS. 450 ml.	c/u	10.000 Marzo	--0--	--0--	--0--	10.000
03	TINTURA DE TITEROSAL FCOS. x 450 ml.	c/u	Enero 10.000	May. 20.000	Jul. 20.000	10.000	60.000
04	TINTURA DE YODO FCOS. x 120 ml.	c/u	Febrero 10.000	--0--	Setp. 10.000	Diciembre 10.000	30.000
05	LOCION DE LINDANO FCOS. x 120 ml.	c/u	Enero 10.000	Abril 10.000	Julio 10.000	--0--	30.000
06	LOCION DE CALAMINA FCOS. x 120 ml.	c/u	--0--	Junio 10.000	--0--	--0--	10.000
07	BENZOATO DE BENCILO	c/u	Febrero 20.000	<u>30.000</u> Abr/20.000 May./20.000	--0--	--0--	50.000
08	FRICCIONES FCOS. x 120 ml.	c/u	--0--	Abril 10.000	Agosto 10.000	<u>20.000</u> Oct. 10.000 Nov. 10.000	40.000
09	VIOLETA DE GENCIANA Fcos. x 30 ml.	c/u	<u>20.000</u> Feb. 13.300 Marz. 6.700	--0--	--0--	--0--	20.000

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES

FARMACEUTICAS

M.S.A.S.

PROGRAMA DE CONSUMO ANUAL

POMADA USO EXTERNO

SECCION DE PRODUCCION

O.N.	DESCRIPCION	U DE M	1er. TRIMESTRE	2do. TRIMESTRE	3er TRIMESTRE	4to. TRIMESTRE	TOTAL ANUAL
01	IODU CLORO OXIQUNOLEINA TUBOS x 50 g.	c/u	Enr. 4.000	Ab.5.000	5.000	6.000	20.000
02	SULFADIAZINA DE PLATA x 180 gr.	c/u	4.000	6.000	---0	---0---	10.000
03	NEOMICINA x 50 gr.	c/u	4.000	6.000	5.000	5.000	20.000

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
 DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
 FARMACEUTICAS
 M.S.A.S

PLANIFICACION 1,986 CON PRESUPUESTO DEL AÑO- 1,985 ASIGNADO
 AL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES FARMACEUTICAS Y PARTIDA
 ASIGNADA POR LA DIRECCION GENERAL SECTORIAL DE SALUD

O.Nº	DESCRIPCION	UNIDAD DE MEDIDA	TOTALES
01	Acido Acetil Salicilico 500 mg	M	8.000
02	Acido Acetil Salicilico 100 mg	M	8.000
03	Acetaminofen 500 mg	M	1.000
04	Diazepam 10 mg	M	1.300
05	Diazepam 5 mg	M	1.500
06	Diazepam 2 mg	M	1.500
07	Hidroclorotiazida 50 mg	M	3.000
08	Fenobarbital 100 mg	M	500
09	Fenobarbital 15 mg comp.	M	300
10	Fluoruro de Sodio 500 mg	M	400
11	Levomepromazina 25 mg	M	600
12	Isoniacida 250 mg	M	800
13	Eritromicina 250 mg	M	1.500
14	Furosemda 40 mg	M	2.500
15	Hierro 200 mg	M	8.000
16	Metronidazol 250 mg	M	800
17	Mebendazol 100 mg	M	12.000
18	Quinidina Sulfato 200 mg	M	1.500
19	Thioridazina 100 mg	M	200
20	Thioridazina 25 mg	M	300
21	Trifluoperazina 10 mg	M	2.000
22	Trifluoperazina 5 mg	M	1.000
23	Trifluoperazina 1 mg	M	500
24	Teofilina 300 mg	M	300
25	Teofilina 200 mg	M	300
26	Teofilina 100 mg	M	200
27	Amitriptilina 25 mg	M	500
28	Amitriptilina 10 mg	M	120

O. N°	DESCRIPCION	UNIDAD DE MEDIDA	TOTALES
29	Clorpriperidin Propanol 2 mg	M	1.350
30	Clorhidrato de Propanolol 40 mg	M	600
31	Clorhidrato de Propanolol 10 mg	M	1.500
32	Carbamazepina 200 mg	M	250
33	Clomipramina 25 mg	M	390
34	Clorpromazina 100 mg	M	800
35	Clorpromazina 25 mg	M	400
36	Tiopreparazina 10 mg	M	100
37	Orfenadrina 50 mg	M	200
38	Isosorbide 10 mg	M	700
39	Isosorbide 5 mg	M	700
40	Alfa Metil Dopa 500 mg cáps.	M	500
41	Alfa Metil Dopa 250 mg cáps.	M	2.500
42	Ampicilina 500 mg cáps.	M	1.400
43	Ampicilina 250 mg cáps.	M	1.000
44	Complejo B cáps.	M	2.400
45	Difenil Hidantoina Sódica 100 mg	M	500
46	Difenil Hidantoina Sódica 30 mg	M	500
47	Estricininina Sulfato 100 mg cáps.	M	500
48	Oxitetraciclina 250 mg cáps.	M	1.000
49	Rifampicina 300 mg cáps.	M	1.500
50	Rifampicina 150 mg cáps.	M	700
51	Iodoclorohidroxiquinoleina tbos x 50 g.	c/u	20.000
52	Sulfadiazina de Plata Fcos x 180 g.	c/u	10.000
53	Neomicina tubos x 50 g	c/u	20.000
54	Sobres de Rehidratación Oral (O.R.S.)	c/u	2'500.000
55	Alcohol Iodo Salicilico Fcos x 120 ml	c/u	20.000
56	Tintura de Iodo Fcos. x 450 ml	c/u	10.000
57	Tintura de Iodo Fcos x 120 ml	c/u	30.000
58	Tintura de Timerosal Fcos x 450 ml	c/u	60.000
59	Loción de Lindano Fcos x 120 ml.	c/u	30.000
60	Loción de Calamina Fcos x 120 ml	c/u	10.000
61	Loción de Benzoato de Bencilo Fcos x 120 ml	c/u	50.000
62	Fricciones Fcos x 120 ml	c/u	40.000
63	Violeta de Genciana Fcos x 30 ml	c/u	20.000

CUADRO INFORMATIVO SOBRE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS GENERICOS.

ESPECIFICACIONES	UNIDAD DE MEDIDA	PLANIFICADA AÑO 1.986	REQUERIDA AÑO 1.986	EXISTENCIA AL 01-01-86	ELABORAR AÑO 1.986
ACIDO ACETIL SALICILICO 500 mg. COMP.	MILLAR	8.000	8.000	7.500	500
ACIDO ACETIL SALICILICO 100 mg. COMP.	MILLAR	8.000	8.775	6.000	2.775
ACETAMINOFEN 375 mg. COMP.	MILLAR	1.000	-0-	500	500
DIAZEPAM 10 mg. COMP.	MILLAR	1.300	1.315	50	1.265
DIAZEPAM 5 mg. COMP.	MILLAR	1.500	2.138	1.000	1.138
DIAZEPAM 2 mg. COMP.	MILLAR	1.500	332	420	-0-
HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg. COMP.	MILLAR	3.000	4.364	1.300	1.293
FENOBARBITAL 100 mg. COMP.	MILLAR	500	386	-0-	386
FENOBARBITAL 15 mg. COMP.	MILLAR	300	275	600	-0-
FLUORURO DE SODIO 500 mg. COMP.	MILLAR	400	4.000	1.300	2.700
LEVOMEPRMAZINA 25 mg. COMP.	MILLAR	600	600	100	500
ISONIACIDA 300 mg. COMP.	MILLAR	500	1.000	-0-	1.000
ISONIACIDA 100 mg. COMP.	MILLAR	700	860	-0-	860
ERITROMICINA 250 mg. CAPS.	MILLAR	1.500	7.880	600	6.280
FUROSEMIDA 40 mg. COMP.	MILLAR	2.500	1.500	-0-	1.500
HIERRO 200 mg. COMP.	MILLAR	8.000	59.000	800	57.200
METRONIDAZOL 250 mg. COMP.	MILLAR	800	1.000	700	300
MEBENDAZOL 100 mg. COMP.	MILLAR	12.000	12.000	3.900	8.100
QUINIDINA SULFATO 200 mg. COMP.	MILLAR	1.500	1.500	500	1.000
THIORIDAZINA 100 mg. CAPS.	MILLAR	200	500	190	310

ESPECIFICACIONES			MEDIDA	1.986	1.986	1.986	1.986
THIORIDAZINA	25 mg.	CAPS	MILLAR	300	1.400	400	1.000
TRIFLUOPERAZINA	10 mg.	COMP.	MILLAR	2.000	3.666	300	3.366
TRIFLUOPERAZINA	5 mg.	COMP.	MILLAR	1.000	561	750	-0-
TRIFLUOPERAZINA	1 mg.	COMP.	MILLAR	500	561	-0-	561
TEOFILINA	300 mg.	COMP.	MILLAR	300	300	-0-	300
TEOFILINA	200 mg.	COMP.	MILLAR	300	300	60	240
TEOFILINA	100 mg.	COMP.	MILLAR	200	2.400	1.200	1.200
AMITRIPTILINA	25 mg.	COMP.	MILLAR	500	638	-0-	638
AMITRIPTILINA	10 mg.	COMP.	MILLAR	120	118	-0-	118
CLORPRIPERIDIN PROPANOL	2mg.	COMP.	MILLAR	1.350	1.363	-0-	1.363
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL	40 mg.	COMP.	MILLAR	600	690	-0-	690
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL	10 mg.	COMP.	MILLAR	1.500	1.660	-0-	1.660
CANAMAZEPINA	200 mg.	COMP.	MILLAR	250	150	-0-	150
CLONIPRAMINA	25 mg.	COMP.	MILLAR	390	390	-0-	390
CLORPROMAZINA	100 mg.	CAPS.	MILLAR	800	2.534	600	1.934
CLORPROMAZINA	25 mg.	CAPS.	MILLAR	400	336	-0-	336
TIOPROPERAZINA	10 mg.	CAPS.	MILLAR	100	84	-0-	84
ORFENADRINA	50 mg.	COMP.	MILLAR	200	200	-0-	200
ISOSORBIDE	10 mg.	COMP.	MILLAR	700	750	-0-	750
ISOSORBIDE	5 mg.	COMP.	MILLAR	700	750	-0-	750
ALFA METIL DOPA	500 mg.	CAPS.	MILLAR	500	2.100	-0-	2.100
ALFA METIL DOPA	250 mg.	CAPS.	MILLAR	2.500	11.000	1.350	9.650
AMPICILINA	500 mg.	CAPS.	MILLAR	1.400	5.000	-0-	5.000
AMPICILINA	250 mg.	CAPS.	MILLAR	1.000	4.800	3.080	2.720

ESPECIFICACIONES	UNIDAD DE MEDIDA	PLANIFICADA AÑO 1.986	REQUERIDA AÑO 1.986	EXISTENCIA AÑO 1.986	ELABORADA AÑO 1.986
COMPLEJO "B"	CAPS. MILLAR	2.400	3.100	-0-	3.100
DIFENIL HIDANTOINA SODICA 100 mg.	CAPS. MILLAR	500	2.200	-0-	2.200
DIFENIL HIDANTOINA SODICA 30 mg.	CAPS. MILLAR	500	270	450	-0-
ESTRIGNINA SULFATO 100 mg.	CAPS. MILLAR	500	270		
OXITETRACICLINA 250 mg.	CAPS. MILLAR	1.000	400	-0-	400
RIFAMPICINA 300 mg.	CAPS. MILLAR	1.500	1.500	200	1.300
RIFAMPICINA 150 mg.	CAPS. MILLAR	700	200	-0-	200
IODOCLOROHIDROXIQUINOLEINA TUBOS x 50 g. POMADA	c/u	20.000	67.440	-0-	67.440
SULFADIAZINA DE PLATA FCOS. X 180 g.	c/u	10.000	23.568	-0-	23.568
NEOMICINA TUBOS X 50 g.	c/u	20.000	-0-	-0-	
SOBRES DE REHIDRATACION ORAL (O.R.S)	c/u	2.500.000	3.000	-0-	3.000
ALCOHOL YODO SALICILICO FCOS. X 120 ml..	c/u	20.000	10.000	40.000	-0-
TINTURA DE YODO FCOS. X 450 ml.	c/u	10.000	-0-	700	-0-
TINTURA DE YODO FCOS. X 120 ml..	c/u	30.000	7.856	50.000	-0-
TINTURA DE TIMEZOSAL FCOS. x 450 ml.	c/u	60.000	20.000	700	19.300
LOCION DE LINDANO FCOS. X 120 ml.	c/u	30.000	172.000	-0-	172.000
LOCION DE CALAMINA FCOS. X 120 ml.	c/u	10.000	10.000	-0-	10.000
LOCION de BENZOATO DE BENCILO FCOS. X 120 ml.	c/u	50.000	260.000	14.000	246.000
FRICCIONES FCOS. X 120 ml.	c/u	40.000	102.000	7.000	95.000
VIOLETA DE GENCIANA FCOS. X 30 ml.	c/u	20.000	30.500	10.000	20.500
		250.000	1.360.000	60.000	1.300.000

ESPECIFICACIONES	MEDIDA	1986	1986	1986	1986
ANTIEMETICO JARABE FCOS. 120 ml.	c/u	200.000	950.000	25.000	925.000
ANTIESPASMODICAS GOTAS FCOS. X 30 ml.	c/u	100.000	186.000	-0-	186.000
MEBENDAZOL SUSPENSION	c/u	20.000	700.000	3.000	697.000
OXOLAMINA PEDIATRICA	c/u	150.000	1.100.000	60.000	1.040.000
OXOLAMINA ADULTO	c/u	200.000	500.000	60.000	440.000
AMPICILINA SUSPENSION	c/u	300.000	707.000	-0-	707.000
ACIDO ASCORBICO GOTAS FCOS. X 30 ml.	c/u	100.000	288.000	-0-	288.000
LEVOMEPRMAZINA 100 mg.	M.	-0-	255	23	232
AGUA DE ALIBOUR TABLETAS	MILLAR	-0-	101	-0-	101
PIPERAZINA ANTIHELMINTICO JARABE X 50 ml.	c/u	-0-	118.000	-0-	118.000
YODO POVIDINE SOLUSION FCOS.X 120 ml.	c/u	-0-	30.500	-0-	30.500
AMINOFILINA JARABE FCOS.X 120 ml.	c/u	-0-	600.000	-0-	600.000
ERITROMICINA SUSPENSION 250 mg.	c/u	-0-	700.000	-0-	700.000
BACITRACINA POMADA 30 g. TUBOS	c/u	-0-	202.000	-0-	202.000
CLORDIAZEPOXIDO 10 mg. CAPS.	MILLAR	-0-	123	70	53
CLORDIAZEPOXIDO 5 mg. CAPS.	MILLAR	-0-	75	500	-0-
IMIPRAMINA 25 mg. COMP.	MILLAR	-0-	306	25	281
IMIPRAMINA 10 mg. COMP.	MILLAR	-0-	206	-0-	206
PERFENAZINA 8 mg. comp.	MILLAR	-0-	689	-0-	689
PERFENAZINA 4 mg. comp.	MILLAR	-0-	257	-0-	257
PERFENAZINA 2 mg. comp.	MILLAR	-0-	422	-0-	422
PIPERIDINO-BUTIFERONA 5 mg. comp.	MILLAR	-0-	205	-0-	205
PROPERICIAZINA 10 mg. cáps.	MILLAR	-0-	107	-0-	107
PROPERICIAZINA 5 mg. cáps.	MILLAR	-0-	205	-0-	205

INTRODUCCION

El Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas, se encuentra adscrito a la División de Proveduría de la Dirección General Sectorial de Administración del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

Este Departamento está dividido en tres (3) Secciones.

- 1.- Sección Administrativa.
- 2.- Sección de Control de Calidad.
- 3.- Sección de Producción

Mediante las cuales cumple con los objetivos fijados.

2.- OBJETIVOS GENERALES

- 1.- Preparar medicamentos y/o productos Farmacéuticos de uso genérico, siguiendo las pautas establecidas por la Dirección General Sectorial de Salud Pública, Organismo Normativo del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.
- 2.- En la Sección de Control de Calidad, analizan los insumos y productos, se estudian e investigan nuevas fórmulas, para ser incrementadas a los diferentes petitorios y se trabaja sobre sistema de síntesis de algunas materias primas.
- 3.- Planificar la producción anual tomando en cuenta las necesidades del Despacho y se preparan Licitaciones Públicas.
- 4.- Se lleva control de existencias de bienes y materias.
- 5.- Recepción - Suministro y Guarda Custodia de Productos terminados y Vacunas

3.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a.- El Jefe de Departamento.
- b.- Sección de Control de Calidad.
- c.- Sección de Producción.
- d.- Sección de Administración.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

a.- **EL JEFE DEL DEPARTAMENTO:**

A.- Planifica, coordina y dirige todo lo administrativo y se hace responsable de su buen funcionamiento.

Estando su trabajo discriminado en varias etapas.

a.- Controla directamente al Jefe de Producción, de Control de Calidad , y al de Administración.

b.- Dirige la investigación sobre nuevas formulaciones.

c.- Traduce la literatura técnica de varios idiomas relacionado con el trabajo del Departamento.

d.- Controla la contabilidad de Bienes y Materias Nacionales.

e.- Participa en las reuniones convocadas por las diferentes Dependencias del Despacho, cuando se amerita su presencia.

b.- SECCION DE CONTROL DE CALIDAD:

B.- La Jefatura de Control de Calidad Planifica y coordina todo el trabajo del Laboratorio de Control, estando dividido éste en cuatro (4) servicios.

1.- Servicio Analítico:

A su vez comprende:

1.a.- Materias Primas

1.b.- Producto en Proceso

1.c.- Producto terminado

1.d.- Material de Envase y Empaque

1.e.- Inspección de Producto en Proceso.

2.- Servicio de Nuevas Fórmulas e Investigación:

Discriminado en:

2.a.- Estudio de Formulaciones y Síntesis

2.b.- Ensayos y Pruebas

2.c.- Estabilidad

3.- Servicio de Estabilidad de Producción.

4.- Servicio de Secretaría y Archivo

4.a.- Archivo

4.b.- Muestras

4.c.- Métodos

4.d.- Biblioteca

c.- SECCION DE PRODUCCION

C.- La Jefatura de Producción está dividida en tres (3) Servicios.

1.- Servicio de Sólidos.

Elabora medicamentos discriminados en:

a.- Treinta y siete (37) renglones de comprimidos algunos de diferentes concentraciones.

b.- Trece (13) renglones de cápsulas de diferentes concentraciones.

2.- Servicio de Líquidos y Pomadas.

La elaboración de líquidos consta de: Jarabe, Suspensiones, Gotas, Lociones, Tinturas y Pomadas: los cuales abarcan veintiocho (28) renglones.

3.- Servicios de Polvos.

Este servicio fue organizado en abril de 1,982

Su objetivo:

Elaborar Sales de Rehidratación Oral.

Su meta para el año 1986 es de CUATRO MILLONES DE SOBRES (4.000.000).

d.- SECCION ADMINISTRATIVA

D.- La jefatura de Administración es la que coordina, dirige la parte administrativa del Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas.

Estando a su cargo:

a.- Licitación Pública.

b.- Planificación Anual

c.- Depósitos.

d.- Guarda Custodia y Suministro de Productos Terminados y vacunas.

e.- Kardex.

f.- Facturación.

g.- Inventario.

h.- Elaboración de Memoria y Cuenta Anual.

4.- CONCLUSIONES

- 1.- El Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas, rinde cuentas directamente en su parte administrativa a la Dirección General Sectorial de Administración del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, por intermedio de la Jefatura de la División de Proveeduría y Transporte.
- 2.- El Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas, elabora y distribuye los medicamentos a las diferentes Dependencias del Despacho, mediante petitorios canalizados a través de la Dirección General Sectorial de la Oficina Coordinadora de las Prestaciones de los Servicios de Salud.
- 3.- El total de renglones elaborados en el Departamento es de ochenta y nueve (89) los cuales son distribuidos a las diferentes Dependencias del Despacho como son:
 - a.- Medicatura Rurales.
 - b.- Dispensarios Rurales.
 - c.- Materno Infantil.
 - d.- Higiene Mental.
 - e.- Encefalografía Nacional.
 - f.- Cardiovascular.
 - g.- Antituberculoso.
 - h.- Fiebre Amarilla.
 - i.- Dermatología Nacional.
 - j.- Epidemiología.
 - k.- Endemias Rurales.
 - l.- Módulos de Servicio.

COMPRIMIDOS

	NOMBRE	DUREZA	DIAMETRO	ESPESOR	CANTIDAD A PRODUCIR
Plano	Acetaminofen	3,5 Kg	1,12	0,46	1'000.000
Concavo	Acido Acetil Salicílico 500 mg.	5,5 Kg	1,12	0,46	8'000.000
Plano	Acido Acetil Salicílico 100 mg.	3 Kg	6,4	0,36	8'000.000
Plano	Ampicilina 250 mg	2,5 Kg	0,96	0,38	1'000.000
Plano	Diazepan 2 mg	1 Kg.	0,48	0,28	1'500.000
Concavo	Diazepan 5 mg	1 Kg.	0,48	0,38	1'500.000
Plano	Diazepan 10 mg	2,5 Kg	0,64	0,42	1'300.000
Plano	Dinitrato de Isosorbide 10 mg	1,5 Kg	0,48	0,34	700.000
Plano	Fenobarbital 100 mg	1 Kg	0,64	0,34	500.000
Plano	Fenobarbital 30 mg.	2,5 Kg	0,96	0,22	300.000
Plano	Furosemda 40 mg.	2 Kg	0,64	0,50	2'500.000
Plano	Fiuoruro de Sodio 500 mg	6,5 Kg	0,80	0,48	400.000
Plano	Gluconato Ferroso 200 mg	4 Kg	0,80	0,34	8'000.000
Plano	Hidanto Promin Fenobarbi cal (150)	4 Kg	0,82	0,56	
Plano	Hidroclorotiazida 50 mg	2,5 Kg	0,96	0,32	3'000.000
Plano	Isoniacida 300 mg	3 Kg	0,96	0,48	500.000
Plano	Isoniacida 100 mg	2,5 Kg	0,64	0,34	700.000
Plano	Lorazepan 2,5 mg	2 Kg	0,48	0,34	-
Plano	Lorazepan 1 mg	1 Kg	0,48	0,28	-
Plano	Mebendazol 100 mg	3 Kg	0,78	0,42	12'000.000
Plano	Metronidazol 250 mg	2,5 Kg	0,96	0,48	800.000
Plano	Propanolol 10 mg	1 Kg	0,64	0,28	1'500.000
Plano	Sulfato de Quinidina 0,2 g	2 Kg	0,96	0,38	1'500.000
Plano	Vitamina C 250 mg	2,5 Kg	0,80	0,44	8'000.000
Plano	Levomepromazina maleato 25 mg.	1 Kg	0,48	0,36	600.000

CAPSULAS

NOMBRE	NUMERO DE CAPSULA	COLOR	CANTIDAD A PRODUCIR ANUALMENTE
Alfa Metil Dopa 500 mg	0	rosada	500.000
Alfa Metil Dopa 250 mg	0	rosada	2'500.000
Ampicilina 250 mg	0	blanca y azul	1'000.000
Ampicilina 500 mg	0	blanca y azul	1'400.000
Complejo B	2	amarilla y verde	2'400.000
Difenil H. Sódica 100 mg	1	blanco y anaranjado	500.000
Difenil H. Sódica 30 mg	2		500.000
Estricnina Sulfato 100 mg	2	pink-pink	500.000
Clorpromazina Clorh. 50 mg	2	naranja-anar.	800.000
Clorpromazina Clorh. 100 mg	2	anaranjado	400.000
Oxitetraclicina 250 mg	1	amarillo-anar	1'000.000
Rifampicina 300 mg	0	Marrón-Marrón	1'500.000
Rifampicina 150 mg	1	Marrón-Verde	700.000
Eritromicina 250 mg	0	Amarillo y blanco	1'500.000

0 = 8,500 c

2 = 4,600 c

1 = 2,200 c

DEPARTAMENTO DE ELAB. FARMACEUTICAS

PERSONAL OBRERO

TOTAL PERSONAL OBRERO : 64

TOTAL SUELDO SEMANAL Bs. 29.499,23

PERSONAL EMPLEADO

TOTAL PERSONAL EMPLEADO : 18

TOTAL SUELDO MENSUAL Bs. 71.990,00

PORCENTAJE DE AUSENTIMOS LABORAL EN EL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS.

DURANTE EL MES DE ABRIL 1.9.66

VACACIONES

REPOSOS

PERMISOS

FALTAS

20

036

175

007

PROMEDIO DE NIVEL EDUCATIVO

PERSONAL OBRERO

PRIMARIA		SECUNDARIA		TECNICO		UNIVERSIDAD	
H	M	H	M	H	M	H	M
30	30	02	02				
<u>TODO EL PERSONAL</u> <u>EMPLEADOS</u>							
H	M	H	M	H	M	H	M
03	01	01	03		01	01	07

EDADES PROMEDIO DE TRABAJADORES

OBREROS

13 a 28		29 a 39		40 a 50		50 y Mas	
H	M	H	M	H	M	H	M
09	10	13	13	06	06	03	04
				<u>EMPLEADOS</u>			
01	02	01	08		02	02	02

AÑO : 1.986

DIAS LABORABLES : 252 DIAS

PROMEDIO MENSUAL: 21 DIAS LABORABLES.

AUSENTISMO LABORAL

VACACIONES :

Mes : ABRIL

Dias Hábiles: 22

Dias Hombre : 2002

Dias Hombre Vacaciones: 300

Dias Hombre Vacaciones % 15 %

Promedio: 15 dias hábiles por persona.

REPOSOS:

Mes : ABRIL

Dias Hábiles: 22

Dias Hombre: 2002

Dias Hombre Reposos : 200

Dias Hombre Reposo: 10. %

Promedio: 5 dias Hábiles por Persona.

PERMISOS :

Mes: ABRIL

Dias Hábiles: 22

Dias Hombre: 2002

Dias Hombre Permisos : 175

Dias Hombre Permisos : 8,74 %

Promedio: 1 día hábil por persona.

FALTAS:

Mes: ABRIL

Dias Hábiles: 22

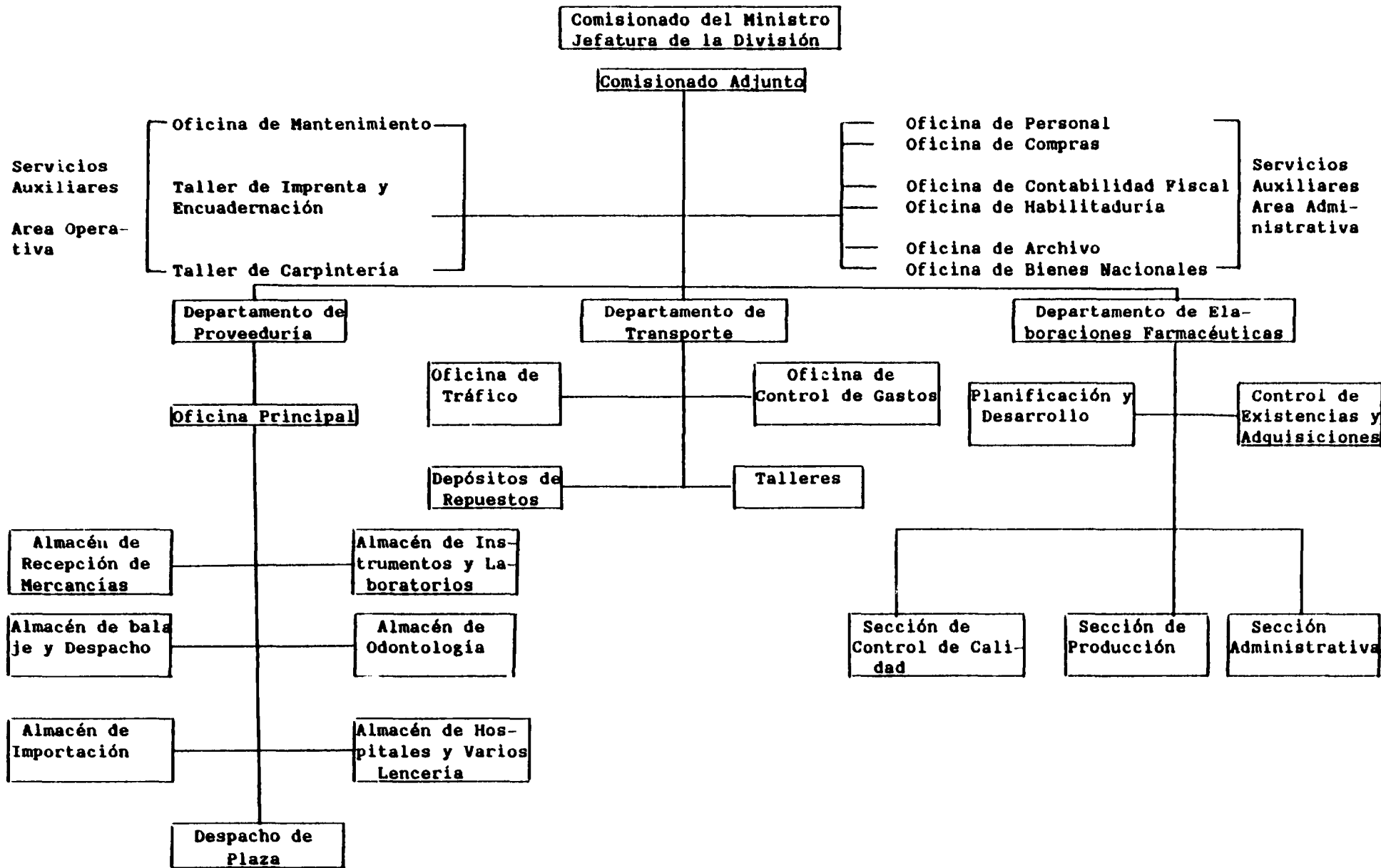
Dias Hombre : 2002

Dias Hombre Faltas: 07

Dias Hombre Faltas : 0,3.5 %

Promedio: 1 Día Hábil por persona.

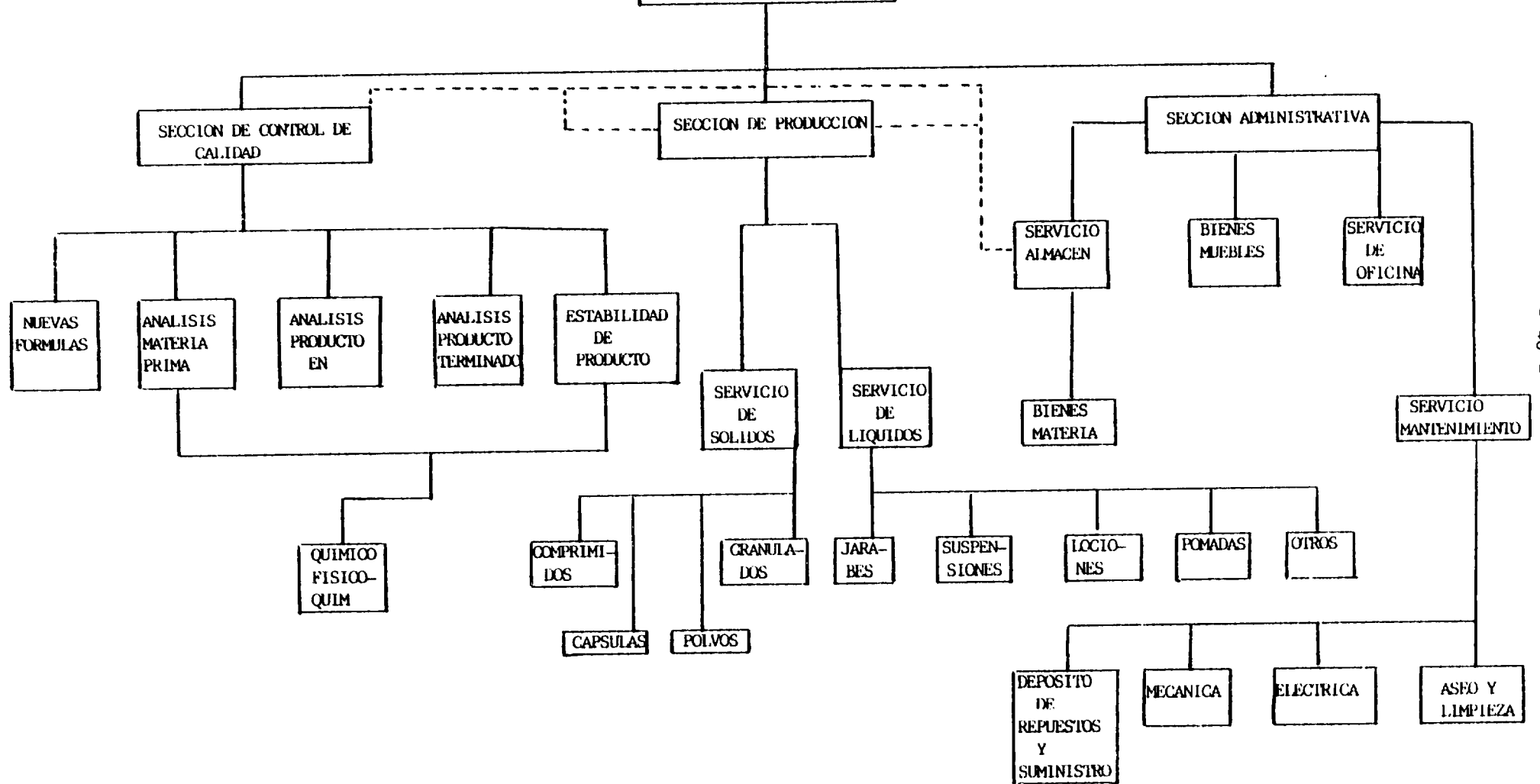
DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
ORGANIGRAMA FUNCIONAL ACTUAL



DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES

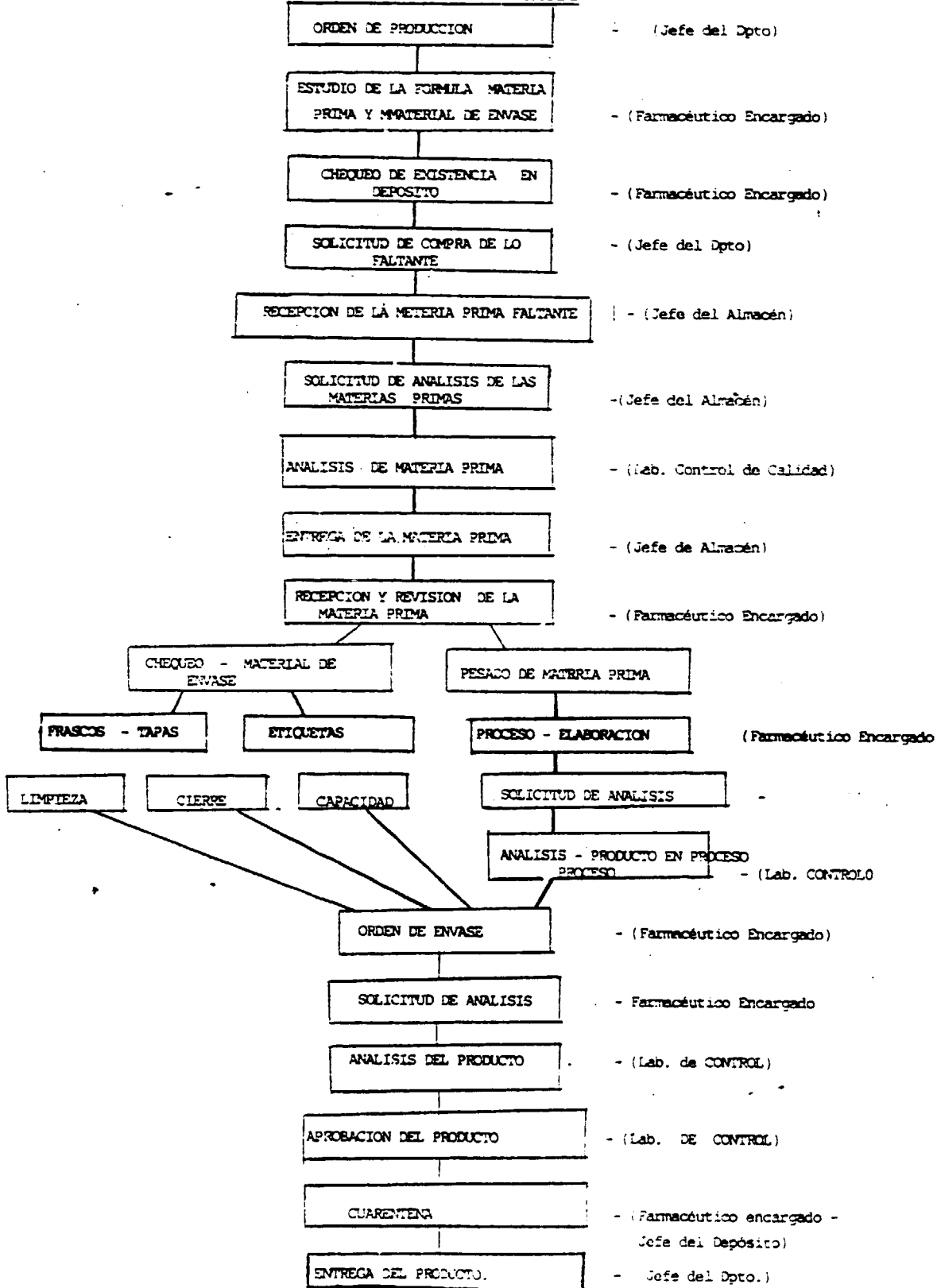
FARMACEUTICAS

JEFATURA DEL DEPARTAMENTO



FLUJOGRAMA

ELABORAR UN PRODUCTO EN EL DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES FARMACEUTICAS



COSTO DE PERSONAL

A - Preparación:

Mano de Obra Obreros : _____

Supervisor : _____

TOTAL PREPARACION : _____

B - Elaboración y Embalaje

Mano de Obra Obreros : _____

Supervisor : _____

Total Elaboración y Embalaje : _____

Total Costo de Personal : _____

A + B _____

$$CT = Cp + Mp (1,323) + 200 \times \text{No. de días}$$

CT = _____

CT = _____

PRODUCTO : _____

FECHA : _____

CANTIDAD : _____

Frascos Dañados : _____

Valor Unitario : _____

Frascos de : _____

A = Preparación

B = Elaboración y Embalaje

CT = Costo Total

Cp = Costo de Personal

Mp = Materia Prima

MINISTERIO DE SALUD Y ASISTENCIA SOCIAL
División de Proveduría y Transporte
Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas
Solicitud de Servicios

PARA:

No.

FECHA:

SE SOLICITA EL SIGUIENTE SERVICIO:

- Reparación
- Mantenimiento
- Cambio de Sitio
- Desincorporar
- Instalación
- Pintura
- Mudanza
- Remodelar
- Aseo
- Construcción

A: •

ANOTACIONES: _____

FIRMA AUTORIZADA

Sello Reloj de Proveduría

Escribir Dirección Completa

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL

Favor despachar los renglones abajo mencionados a:

Sello Reloj Dir. Salud Pública o Dir. Administración.

SIMBLO		UNIDAD	CANTIDAD				M A T E R I A	BOLIVARES		B. NAC.
Grupo	NUMERO		Cupo que corresponde	Existencia	PEDIDA	Despachada		VALOR DE LA UNIDAD	TOTAL	

DES PACHADOR
FECHA

JEFE DE PROVEEDURIA

OTRAS REVISIONES

REVISION DEPARTAMENTO SUMINISTROS

DIR. SALUD PUBLICA O DIR. ADMINISTRACION
--

Firma del Jefe de la Unidad Sanita via. Contro. Colonia, etc. que hace el Pedido y Sello
--

ALMACEN DESPACHADOR		Código		Presupuesto		Fuente		Presupuesto		Fuente	
Grupo	Denominación y Ubicación										
Sub-Grupo											
DESCRIPCIÓN DEL ARTICULO		Código		Descripción		Unidad de medida		Valor Unitario		VALOR TOTAL INCLUIDOS	
Grupos	Sub-Grupos	Artículo	Artículo					Bs.		Bs.	
										Total de	
Nombre y firma del Jefe Servicio Solicitante		Nombre y firma del Encargado de Ejecución		Nombre y firma del Administrador de Ejecución		Nombre y firma del Contrator		Fecha y lugar de la entrega		Fecha y lugar de la entrega	

Subsidiario con asiento en la Oficina Social
de la Calle de la Cruz de los Reyes
Atlix, Puebla, México

IDENTIFICACION DEL COMPROBANTE
NOMBRE DE LA EMPRESA
N. DEL C.O.S. REGISTRADO
FECHA DE EMISIÓN

IDENTIFICACION DEL COMPROBANTE
NOMBRE DE LA EMPRESA
N. DEL C.O.S. REGISTRADO
FECHA DE EMISIÓN

DE ROBERTACION

ALBACER, DE ALBACERIO

DE HOMIACION

DESCRIPCION

UNIDAD DE MEDIDA

CANTIDAD

PRECIO UNITARIO

VALOR TOTAL

TOTAL B:

ORDEN DE TRÁMITE No. _____	FECHA ____/____/____	NOMBRE Y FIRMA DEL JEFE DEL ALMACÉN DESPACHADOR	FECHA Y FIRMA DEL DESPACHADOR	NOMBRE Y FIRMA DEL DIRECTOR DE LA DEPENDENCIA RECEPTORA	FECHA ____/____/____	SELLO	FECHA ____/____/____	SELLO	FECHA ____/____/____	SELLO	FIRMA DEL DIRECTOR O JEFE DE LA DEPENDENCIA RECEPTORA
-------------------------------	-------------------------	--	-------------------------------	--	-------------------------	-------	-------------------------	-------	-------------------------	-------	--



DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

RECEPCION Y MUESTREO DE MATERIA PRIMA

Nombre de la Materia Prima: _____
 Proveedor o Fabricante: _____
 No. de Factura: _____ Orden de Compra: _____
 Pedido de Importación: _____
 Empresa Transportadora: _____
 Cantidad Total Requerida: _____ Recibida: _____
 No. de Envases: _____ Peso Bruto del Envase: _____
 Peso Neto: _____ Otra Tipo de Envase: _____
 (Peso Cantidad)
 Receptor: _____ Entrega de la Planilla al Lab. de Control _____
 Fecha: _____

No. de Lote	No. de Envase	Por Lote	No. de Control Correp. al Lote	Fecha de Manufactura	Fecha de Vencimiento

Fecha de Recepción: _____ No. de Muestras Tomadas: _____
 Responsable del Muestra: _____

Llenar por el Receptor

Sólo Deberá ser Llenado por el Laboratorio de Control

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE
DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS.-

ORDEN DE PRODUCCION

N°. _____

PRODUCTO A ELABORAR : _____ SECCION: _____

CANTIDAD A ELABORAR : _____ CARACTER

	RUTINA
	URGENTE

DESTINO : _____

FECHA PROGRAMADA PARA LA ELABORACION : _____

PERSONA RESPONSABLE POR LA ORDEN : _____

OBSERVACIONES : _____

FECHA : _____

RECEPTOR DE LA ORDEN

JEFE DEL DEPARTAMENTO

ORIGINAL

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL

F 15-6 A

DIRECCION: _____

No. _____

GUIA DE DESPACHO DE MATERIALES

ALMACEN DESPACHADOR		DEPENDENCIA O SERVICIO DESTINATARIO		IDENTIFICACION DEL COMPROBANTE	
Código	Denominación y Ubicación	Código	Denominación y Ubicación	Partido	
				No. del Comprobante	
				Fecha de Despacho	
				Código	
				53 <input type="checkbox"/>	
				54 <input type="checkbox"/>	

CODIGO				DESCRIPCION DEL ARTICULO	Unidad de medida	CANTIDAD		BOLIVARES	
Grupo	Sub-Grupo	Sec.	Articulo			Despachada	Pendiente	Preco Unitario	TOTAL

Nombre del Ordenador _____	Nombre y firma del Despachador _____	Nombre y firma del Jefe Alm. Desp. _____	Nombre y firma del Receptor _____	TOTAL Bs _____
Cargo que desempeña _____				Firma del Director o Jefe de la Dependencia Receptora _____
Dependencia _____				
Fecha [][] [][]	Fecha [][] [][] Sello	Fecha [][] [][] Sello	Fecha [][] [][] Sello	

TARJETA DE INVENTARIO PERMANENTE F. 15/3

Aprobado control - No. _____ Ofc/ _____ Fecha _____ (KARDEX)

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL

CODIGO OPERACION	FECHA			No. DEL COMP	PROCEDENCIA O DESTINO	CANTIDADES			PRECIO UNITARIO	VALORES		
	D	M	A			ENTRADAS	SALIDAS	EXIST.		ENTRADAS	SALIDAS	SALDO

						MAXIMA
						MINIMA
						Pta CONSUMO

ALMACEN _____

UBICACION _____

COMPROBANTE GENERAL DE MOVIMIENTO DE MATERIAS

MOVIMIENTO		IDENTIFICACION DEL COMPROBANTE	
<input type="checkbox"/> Entrada o incorporación <input type="checkbox"/> Salida o desincorporación	Concepto	Código Concepto movimiento	
		Número Comprobante	
		Fecha de la Operación	

CODIGO				DESCRIPCION	Unidad de medida	Cantidad	Precio unitario Bs.		Valor Total Bs.
Grupo	Sub-Grupo	Sec.	Artículo						

OBSERVACIONES: _____

Total Bs. _____

Nombre del Ordenador _____ Cargo que desempeña C. I. _____ Fecha _____ Dependencia _____	Nombre y firma del Jefe de Almacén _____ C. I. _____ Sello _____	Nombre y firma del empleado del Almacén que: <input type="checkbox"/> Recibe <input type="checkbox"/> Despacho _____ C. I. _____	Unidad Destinataria _____ Nombre Receptor _____ Firma _____ C. I. _____ Sello _____ Fecha _____
--	--	---	--

ANNEX XI

TRAINING

Training can be carried out at 3 different technical levels:

First level: workers

Second level: foremen

Third level: pharmacists

After discussion with " la cámara de la industria farmacéutica Venezolana" and a visit to "Palinzona laboratorios", it looks quite possible to carry out the training for pharmacists and foremen in private industries.

I. FOREMEN

INCE is quite qualified to train foremen in:

1. General knowledge

Metric system

Elementary statistics and graphs

Rule of three.

2. Generalities in control

Sterility

Chromatography

3. Physical operations

- Weighing

Scales

- Clean water production

Purified water

Demineralized water

Distilled water

Water for injectables

- Sterilization

Ovens

Autoclave

Radiations

- Mixing and blending
 - Solutions
 - Emulsions
 - Suspensions
 - Stability and Homogeneity.

4. Technology

- Administrative documents
- Quality documents
- Powders
- Capsules
- Tablets
- Solutions
- Syrups
- Injectables
- Ointments
- Suppositories
- Importance of Packaging.

II. **WORKERS**

After appropriate training courses at first level for workers those who performed well can be selected to become foremen.

This training must be done by the factory management.

Three important areas of activities should be taken into account:

- Technicalities
- Control
- Administration.

1. Training in technicalities

Objective:

- to train the workers in mechanical adjustment;
- To train the workers in preventive maintenance and rational system of cleaning;
- To train the workers to listen their machines running and detect in this way a defect.

Data:

The programme is generally made by the maintenance engineer and contains:

- Description and theory in mechanisms;
- Description and theory of electrical cells and micro contacts;
- Importance of security;
- Importance of cleaning (sensible points: mechanisms - greasing - cells micro contact).
- Importance of curves of production and historical index cards for preventive maintenance.

2. Training in Quality Assurance and Control

Objective:

- Sensitizing to errors
- Sensitizing to hygiene
- Sensitizing to cross contamination
- Sensitizing to importance of process
- Importance of procedures and check lists.

Data:

The quality of a routine production shall be similar to that of the batch prepared for clinical trials:

To ensure that quality meets the requirements:

- Similar standards for: Active ingredients
Excipients
Finished products
Packaging materials should be used, and
- Similar process of production in a similar environment should be maintained.

3. Administration

Administrative documents are sometimes similar to quality control documents.

The use of the most important administrative documents should be discussed.

It is necessary to explain that a factory is a closed structure.

Reception document



Agreement in quantity
and quality to pay for

Added value:
Water, Elec-
tricity,
Materials,
Hours of work,
etc.



Delivery document

Agreement in quantity
and quality to be paid for

ANNEX XII

TECHNO-ECONOMICAL ANALYSIS

1. GENERAL REMARKS

The aim of a techno-economical analysis is to assess the existing capabilities and capacities in terms of the manpower, equipment, building and infrastructure.

Based on the result of the techno-economic analysis projection of requirements and future investment can be made.

2. SYNOPSIS

2.1 FACTORY ASSESSMENT

Analysis of data such as surface of ground, buildings, etc.

2.2 LOGISTICS

Analysis of data such as geographical position, distances, communication, means of transport, etc.

2.3 PRODUCTION PROGRAMME

Analysis of data such as production of activities, flow of raw materials and phase products, personnel, information, etc.

2.4 ANALYSIS OF SURFACE

Objective: To evaluate the importance of activities with regard to the available surfaces to set up an order of priority for utilization.

Data to be analysed:

Production Surface	Manufacturing	%
	Packaging	%
Para production surface	Control laboratory	%
	Maintenance	%
	Administration	%

The same analysis is to be carried out in each department of production.

2.5 ANALYSIS OF EQUIPMENT

Objective: The actual capacity value of each machine should be established.

Data to be analysed:

- % of capacity used by each product
- % of free capacity

2.6 LIST OF EQUIPMENT NOT REQUIRED

Objective: To prepare the list of equipment not required in order to try to sell it.

2.7 ORGANIGRAMME

The structure of production, with its flexibility and adaptability can be shown in an organigramme.

Data to be collected: Staff and foremen and their functions
Structure of production
Number of personnel in each departments

2.8 ANALYSIS OF PERSONNEL

Objective:

- To evaluate the personnel with regard to the order of priority in the different phases of production with particular reference to the productivity.

- To compare the quality and quantity of this potential with the actual requirement in production as to organize training or transfer

Data to be analysed: Number of persons employed

Number of persons actually present at work

Requirement of production in standard time

2.9 ANALYSIS OF PRODUCTS

Objective:

- To classify the products according to decreasing added value as to determine their relative economic importance
- To analyse the structure of production
- To detect anomalies in productivity

Data to be analysed:

- Price structure of the products
- Total added value
- Total hours required in standard time for manufacturing, packaging, control.

This type of analysis shall be done for the factory as a whole and for each production department.

Norma Venezolana COVENIN



1700-83

**Sistema de evaluación de las buenas prácticas de
fabricación de las empresas farmacéuticas**

TRAMITE:

COMISION XVIII : "FARMACIA Y COSMETICOS"

COORDINADOR: IRENE E. DE AULAR.

PARTICIPANTES

ENTIDAD

PARTICIPANTES

LABORATORIOS ANDROMACO C.A.

SORAYA YANES

HORTENSIA CANABAL

FARMACEUTICA AYERSI-ROYAL C.A.

ARLEHENE BRITO

CARMEN FLORA LORENZO

BEQUIM C.A.

MARIA MARGARITA DE MORENO

CAFI C.A. FARMACEUTICA INDUSTRIAL

MILAGROS PEREZ DE KIRSCHNER

LABORATORIOS CALOX C.A.

ALEXANDRA TORO

MIREYA CUMAVA

ELMOR S.A.

DUBRAVKA HORVAT

LABORATORIOS ERGOS S.A.

AMELIA ANZOLA

FARMA S.A.

ERNESTO RODRIGUEZ

ARACELIS ORTEGA

FARMITALIA DE VENEZUELA C.A.

RICARDO ALTSCHUL

MIRIAM MALAVER

LABORATORIOS GLAXO DE VENEZUELA C.A.

LOURDES DE RICOL

LABORATORIOS KLINOS C.A.

MARISELA BENAIM

MARISOL BENAIM

NANCY DE CARDENAS

LABORATORIO LETI S.A.

TRINIDAD COLL

MONTSERRAT SOLER

MERCK S.A.

AMALIA MORLES

MEYER PRODUCTOS TERAPEUTICOS C.A.

MORELLA DE LARRAÑAGA

LABORATORIO PALENZONA C.A.

MARIA LUISA VAZQUEZ

LABORATORIOS PULMOBRONK C.A.	MORELIA GONZALEZ
PRODUCTOS ROCHE S.A.	ONDINA BARGA LO ANDIMA YERDI
PRODUCTOS RONAVAL C.A.	ANA MARIA MI H LEN
ROUSSEL DE VENEZUELA S.A.	ELSA CASTE O.
LABORATORIOS SPEFAR VENEZOLANOS S.A.	YVON BARRETO RAMOS
E.R. EQUIBB. & SONS	MARIA VICTORIA DE ROSALES
INTER-AMERICAN CORPORATION	
LABORATORIOS SUBSTANTIA C.A.	LAURA GUZMAN
LABORATORIOS TECNO-QUIMICOS C.A.	MARIA AUXILIO DE MIRABAL
LABORATORIOS VARGAS S.A.	MORELLA ABR
C.A. VITA (LABORATORIO)	BEGOÑA BRIZEÑO
MINISTERIO DE SANIDAD (DIVISION DE DROGAS Y COSMETICOS)	MARTHA CAMACHO

DISCUSION PUBLICA: FECHA DE ENVIO : 23-02-83

DURACION: 45 días

FECHA DE APROBACION POR LA COMISION: 27-07-83

FECHA DE APROBACION POR COVENIN: 11-10-83

<u>CAPITULO</u>	<u>TITULO</u>	<u>PAG NA</u>
1	NORMAS COVENIN A CONSULTAR	76
2	OBJETO Y CAMPO DE APLICACION	76
3	DEFINICIONES	76
3.1	Buenas Prácticas de fabricación	76
3.2	Autoinspección o auditoría interna	76
3.3	Medicamento	76
3.4	Medicamento estéril	77
3.5	Area de trabajo	77
3.6	Producción	77
3.7	Insumos	77
3.8	Materia prima	77
3.9	Excipiente	77
3.10	Principio activo	77
3.11	Material de empaque	78
3.12	Orden de empaque	78
3.13	Lote	78
3.14	Sub-lote	78
3.15	Número de lote	78
3.16	Envase primario	78
3.17	Producto en proceso o semi-elaborado	78
3.18	Producto terminado	78
3.19	Cuarentena	78
3.20	Fórmula maestra	79
3.21	Tarjeta de manufactura	79

3.22	Reproceso.....	79
3.23	Calidad	79
3.24	Control de calidad.....	79
3.25	Especificaciones.....	79
3.26	Aseguramiento o garantía de la calidad.....	79
3.27	Método analítico.....	79
3.28	Control estadístico de calidad.....	80
3.29	Control en proceso.....	80
3.30	Muestra representativa.....	80
3.31	Muestra para control.....	80
3.32	Muestra de retención.....	80
3.33	Boletín o certificado de análisis.....	80
3.34	Período de validez.....	80
3.35	Aire clase 100.....	80
3.36	Deficiencia crítica.....	81
3.37	Deficiencia mayor.....	81
3.38	Deficiencia menor.....	81
3.39	Area limpia.....	81
3.40	Area aséptica.....	81
I	CAPITULO I: Personal y Organización.....	82
II	CAPITULO II: Locales.....	84
III	CAPITULO III: Equipos.....	88
IV	CAPITULO IV: Higiene y saneamiento.....	90
V	CAPITULO V:Empaque.....	93
VI	CAPITULO VI: Insumos.....	96
VII	CAPITULO VII: Productos estériles.....	101
VIII	CAPITULO VIII: Mantenimiento y servicios.....	110
IX	CAPITULO IX: Control de Calidad.....	113
X	CAPITULO X: Procedimientos, documentación e información.....	119

ANEXO A:	Recomendaciones.....	131
ANEXO B:	Instrucciones para llenar la ficha de evaluación	138
ANEXO C:	Ficha de evaluación	140
ANEXO D:	Questionario	141
	CAPITULO I: Personal y organizac.ó	141
	CAPITULO II: Locales	143
	CAPITULO III: Equipos	150
	CAPITULO IV: Higiene y saneamiento ..	155
	CAPITULO V: Empaque	160
	CAPITULO VI: Insumos	162
	CAPITULO VII: Productos estériles... ..	166
	CAPITULO VIII: Mantenimiento y servicios .	177
	CAPITULO IX: Control de Calidad	181
	CAPITULO X: Procedimientos, documentación e información	190

PROLOGO

LA PRESENTE NORMA ES UNA REVISION DE LA NORMA VENEZOLANA COVENIN 1700-80 (PROVISIONAL) "SISTEMA DE EVALUACION DE LAS BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE LAS EMPRESAS FARMACEUTICAS", A LA CUAL SUSTITUYE TOTALMENTE.

PARA LA ELABORACION DE ESTA NORMA SE TOMO COMO BASE LA NORMA VENEZOLANA COVENIN 1700-80 (PROVISIONAL) Y LA LITERATURA APORTADA POR LOS INTEGRANTES DE LA COMISION XVIII "FARMACIA Y COSMETICOS".

NORMA VENEZOLANA
SISTEMA DE EVALUACION DE LAS
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
DE LAS EMPRESAS FARMACEUTICAS

COVENIN
1700(R)

1 NORMAS COVENIN A CONSULTAR

COVENIN 253-76 Colores para la identificación de tuberías que conduzcan fluidos.

2 OBJETO Y CAMPO DE APLICACION

Esta norma establece una valoración de las prácticas de fabricación de las empresas farmacéuticas, lo cual permite obtener un perfil de la empresa para determinar las posibles deficiencias en la fabricación, señalando al mismo tiempo los aspectos que deben mejorarse para lograr la optimización del sistema de fabricación.

3.1 BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

Son todas aquellas operaciones destinadas a asegurar que los productos se fabriquen según normas que permitan garantizar la calidad final de los mismos.

3.2 AUTOINSPECCION O AUDITORIA INTERNA

Es una inspección efectuada en el seno de la empresa por un especialista o grupo de especialistas de la propia empresa que tiene por objeto verificar que el personal de la unidad trabaja según las buenas prácticas de fabricación y que los insumos, productos terminados y locales son igualmente conformes con estas reglas.

3.3 MEDICAMENTO

Es toda sustancia o mezcla de sustancias fabricada, vendida, puesta a la venta o recomendada para:

e) El tratamiento, el alivio, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico anormal o de los síntomas de una u otra en el hombre o en los animales.

b) El restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre o en los animales.

3.4 MEDICAMENTO ESTERIL

Son aquellas formas farmacéuticas que por su uso y vía de administración deben estar libres de gérmenes.

3.5 AREA DE TRABAJO

Son aquellas áreas bien delimitadas con especificaciones acordes a la fabricación de los diferentes productos que en ella se elaboran.

3.6 PRODUCCION

Son todas las operaciones involucradas en la fabricación de medicamentos desde la entrada de los insumos hasta el almacenamiento del producto terminado (mezcla, formulación, envase, empaquetado, etiquetado).

3.7 INSUMOS

Son todos los materiales utilizados en la fabricación de medicamentos, incluyendo:

a) Materia prima activa o inactiva.

b) Material de empaque.

3.8 MATERIA PRIMA

Son todas las sustancias activas o inactivas que se emplean para la fabricación de medicamentos.

3.9 EXCIPIENTE

Es aquella materia prima inactiva empleada en la fabricación de un producto.

3.10 PRINCIPIO ACTIVO

Es aquella materia prima terapéuticamente activa, empleada en la fabricación de un producto.

3.11 MATERIAL DE EMPAQUE

Es cualquier material usado en el empaque de un producto.

3.12 ORDEN DE EMPAQUE

Es el documento en el que se incluyen los materiales y cantidad de ellos para el envasado y empaque de un producto a granel.

3.13 LOTE

Es la cantidad de un medicamento que se produce en un ciclo de producción; la característica esencial es su homogeneidad.

3.14 SUBLOTE

Es la división de un lote a cuyas partes se le aplica por separado una fase determinada de producción.

3.15 NUMERO DE LOTE

Es la designación (en número y/o letras) que identifica el lote y permite localizar todas las operaciones de producción y control practicadas a dicho lote.

3.16 ENVASE PRIMARIO

Es aquel envase que está en contacto directo con el producto.

3.17 PRODUCTO EN PROCESO O SEMIELABORADO

Es toda sustancia o mezcla de sustancias que aún se halla en proceso de producción y que todavía debe ser sometida a operaciones ulteriores, hasta obtener un producto terminado.

3.18 PRODUCTO TERMINADO

Es aquel producto que ha completado todas las etapas de producción incluyendo el envasado y empacado.

3.19 CUARENTENA

Es el lapso en el que un insumo, producto en proceso o producto terminado permanece a la espera del dictamen de control de calidad para su aprobación o rechazo.

3.20 FORMULA MAESTRA

Es el documento en el cual están indicados los ingredientes y las cantidades de los mismos que entran a formar parte del lote de un producto.

3.21 TARJETA DE MANUFACTURA

Es el documento que determine los materiales usados y las operaciones realizadas durante el procesamiento de un lote determinado, incluyendo detalles de los controles en proceso e información sobre envasado y empaquetado del producto y deberá basarse en la fórmula maestra.

3.22 REPROCESO

Son las operaciones realizadas sobre un lote de material defectuoso para adecuarlo a los estándares de calidad establecidos.

3.23 CALIDAD

Es la total conformidad con las especificaciones establecidas para cualquier producto o insumo.

3.24 CONTROL DE CALIDAD

Es un sistema adecuado de inspección, análisis y acción, aplicado a todas aquellas variables de los procesos de producción para establecer la concordancia del producto con sus especificaciones.

3.25 ESPECIFICACIONES

Es la descripción de cada una de las características que conforman la calidad de diseño de un producto y sus constituyentes.

3.26 ASEGURAMIENTO O GARANTIA DE LA CALIDAD

Es el sistema mediante el cual se logra la adecuada concordancia entre los productos elaborados y sus especificaciones. Incluye la selección de proveedores idóneos, así como la verificación de la adecuación al uso del producto final hasta llegar al consumidor.

3.27 METODO ANALITICO

Es la descripción detallada de los procedimientos que se han de seguir cuando se realizan pruebas sobre los componentes de fórmula y material de empaque y se verifica la conformidad de estos con sus especificaciones.

3.28 CONTROL ESTADISTICO DE CALIDAD.

Es el conjunto de técnicas y procedimientos que regulan la actividad de control de calidad basándose en el empleo de métodos estadísticos.

3.29 CONTROL EN PROCESO

Son todas aquellas pruebas efectuadas durante el curso de fabricación, que permiten asegurar que el producto resultante cumple con las especificaciones.

3.30 MUESTRA REPRESENTATIVA

Es la cantidad de materia prima, material de empaque, producto en proceso y terminado que reproduce las características del universo.

3.31 MUESTRA PARA CONTROL

Es la cantidad representativa del universo, la cual va a ser sometida a una prueba o ensayo, para verificar su concordancia con las especificaciones.

3.32 MUESTRA DE RETENCION

Son las muestras destinadas a ser conservadas por el tiempo especificado, para cualquier futura referencia o ensayo eventual que sobre ella quiera efectuarse.

3.33 BOLETIN O CERTIFICADO DE ANALISIS

Es la presentación del resultado final de las pruebas y ensayos realizados sobre las materias primas, material de envase, material de empaque, productos en proceso y productos terminados.

3.34 PERIODO DE VALIDEZ

Es el lapso durante el cual, la preparación mantendrá su potencia, calidad, identidad y pureza. El período de validez se inicia con la fecha de elaboración y concluye con la fecha de vencimiento.

3.35 AIRE CLASE 100

Es aquel que no contine más de 4 partículas iguales o superiores a 0,5 micrones por litro.

3.36 DEFICIENCIA CRITICA

Es aquella deficiencia que causa que el sistema de buenas prácticas de fabricación falle en su funcionamiento.

3.37 DEFICIENCIA MAYOR

Es aquella deficiencia que reduce la efectividad o puede ocasionar fallas en el funcionamiento de las buenas prácticas de fabricación.

3.38 DEFICIENCIA MENOR

Es aquella deficiencia que no reduce la efectividad de las buenas prácticas de fabricación, pero produce un pequeño efecto reductor sobre el funcionamiento de las mismas.

3.39 AREA LIMPIA

Es el área en la que puede ser debidamente controlado el número de partículas, gérmenes, humedad y temperatura. Los controles son ajustados para cada situación particular.

3.40 AREA ASEPTICA

Es el área limpia que cumple con los requisitos de aire clase 100 sobre materia particulada.

CAPITULO I

1.- PERSONAL Y ORGANIZACION

- 1.1 La empresa debe poseer organigramas de toda la estructura jerárquica, que cubra todos los departamentos.
- 1.2 El Gerente de Planta ó quien ejerza sus funciones, debe estar apoyado técnicamente por un Gerente de Producción y un Gerente de Control de Calidad, los cuales deben ser farmacéuticos y estar contratados tiempo completo.
- 1.3 El Regente debe velar por el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación de la empresa farmacéutica, participando activamente en todas las inspecciones de la planta.
- 1.4 Deben existir descripciones de todos los cargos contemplados en el organigrama.
- 1.5 El personal debe estar suficientemente calificado en relación a las funciones a las cuales está destinado.
- 1.6 El personal nuevo debe ser sometido a un programa de adiestramiento, durante un período de prueba.

PUNTAJES MAXIMOS	DEMERITOS MAXIMOS
120	
	14
	36
	14
	14
	14
	14

1.7 Deben existir programas de adiestramiento, evaluación y actualización para todo el personal.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	14

CAPITULO II

2.- LOCALES

2.1 Las plantas farmacéuticas que están ubicadas en la vecindad de fuentes contaminantes deben tomar medidas especiales para evitar cualquier tipo de contaminación proveniente del exterior.

2.2 Los medicamentos deben ser fabricados, empacados, controlados y almacenados en áreas separadas, las cuales no deben ser utilizadas para otro propósito. Deben existir espacios adecuados y delimitados para:

- a) Areas de fabricación.
- b) Areas de empaque.
- c) Areas de control de calidad.
- d) Areas de mantenimiento.
- e) Almacén y cuarentena de materias primas.
- f) Almacén y cuarentena de material de empaque.
- g) Almacén y cuarentena de productos en proceso.

PUNTAJACION MAXIMA	MÉRITOS MAXIMOS
200	28

- h) Almacén de productos terminados.
- i) Almacén de insumos y productos rechazados.
- j) Almacén de inflamables.
- k) Area de pesada.

- 2.3 Los locales deben estar bien iluminados y ventilados para garantizar el mantenimiento de las condiciones de temperatura y humedad relativa, de manera de que no se afecte el medicamento durante la fabricación y el almacenamiento de los instrumentos de control.
- 2.4 Los locales de producción deben proveer espacio adecuado para el trabajo y distribución ordenada de equipos y materiales.
- 2.5 Los locales deben estar dispuestos en forma tal de evitar los riesgos de confusión entre diferentes medicamentos y sus componentes.
- 2.6 Las áreas dedicadas a las diversas fases de elaboración deben estar organizadas de la siguiente forma:

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	11
	11
	11
	28

Sólidos: mezclado, granulado, secado, precompresión, molienda y micropulverización, tableteado, gresado y encapsulado, deben estar físicamente separadas de tal forma que no exista posibilidad de contaminación al elaborar diversos productos.

Líquidos y semisólidos: los tanques de manufactura deben estar equipados con tapas y deben estar separados de tal forma que no exista posibilidad de contaminación al elaborar diversos productos.

- 2.7 Los pisos, techos y/o cielorasos y paredes, deben estar revestidos con materiales que garanticen una superficie lisa que no desprenda partículas y que sea lavable.
- 2.8 Las líneas de servicios de agua, vapor, electricidad, aire comprimido y otros, no deben pasar a través de las áreas de producción y estar debidamente identificadas según se indica en la Norma Venezolana -- COVENIN 253; en el caso de que pasen, deben estar debidamente protegidas.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	11
	11

CAPITULO III

3.- EQUIPOS

- 3.1 Los equipos deben ser adecuados para el uso a los cuales están destinados.
- 3.2 Los equipos deben estar diseñados e instalados de manera que:
- a) Se facilite su adecuado mantenimiento y limpieza.
 - b) Permita el flujo de personal y material.
 - c) Se evite la posibilidad de contaminación de los productos que se elaboran.
- 3.3 Durante la elaboración de un producto, cada equipo deberá ostentar una etiqueta o tarjeta indicando: nombre, concentración, forma farmacéutica, número de lote, fecha de inicio y fase de elaboración del producto.
- 3.4 Todo área de elaboración donde exista la posibilidad de producción de polvo, debe estar provista de colectores u otro sistema que impida la propagación de éste en el ambiente.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
150	
	9
	16
	38.5
	16

- 3.5 Los tanques aforados como los utensilios para medir volúmenes, deben ser comprobados en cuanto a su fidelidad de aforo. El aforamiento de los tanques debe ser también controlado y certificado por el organismo legal competente.
- 3.6 Todas las balanzas utilizadas por la industria, deben ser controladas periódicamente, tanto por la empresa como por el organismo legal competente debiendo certificarse su fidelidad.
- 3.7 Cada equipo debe tener colocada una etiqueta o tarjeta indicando si está limpio y en condiciones de ser utilizado y debe guardarse en la historia técnica del siguiente producto a elaborar. Esta etiqueta o tarjeta debe indicar:
- a) La fecha cuando fue realizada la limpieza.
 - b) Nombre del último producto elaborado.
 - c) Nombre del operario que realizó la limpieza.

PUNTAJACION MAXIMA	DIFERENCIAS MAXIMAS
	16
	16
	38.5

CAPITULO IV

4.- HIGIENE Y SANEAMIENTO

- 4.1 El personal de planta debe tener vigente su certificado de salud.
- 4.2 En el caso específico de industrias que elaboren productos a base de hormonas y antibióticos, deberán instituirse los adecuados controles médicos para prevenir los efectos de dichos productos sobre el personal.
- 4.3 El personal de producción debe estar libre de enfermedades infecto-contagiosas y lesiones abiertas en la superficie expuesta del cuerpo.
- 4.4 Debe existir un local destinado a primeros auxilios suficientemente dotado para un funcionamiento cabal.
- 4.5 Para la manipulación de productos altamente activos o tóxicos, el personal debe disponer de zapatos especiales, máscaras, anteojos y otros elementos protectores para prevenir consecuencias en la salud de éste.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
160	
	12
	12
	7
	7
	12

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
4.6 El nivel de ruido debe ser tal que no cause efecto nocivo sobre los productos, ya sea directa o indirectamente sobre el operario.	7
4.7 El personal de planta, debe disponer de suficientes uniformes, batas, zapatos, gorros, etc. para permitir el cambio de éstos tantas veces como sea necesario, para mantenerlos en perfectas condiciones higiénicas.	12
4.8 El acceso a las áreas de producción debe estar limitado al personal de planta. Las personas ajenas a producción que transiten por la planta deben llevar uniformes protectores.	7
4.9 No se permite comer, beber o fumar en todas las áreas de producción.	34
4.10 El personal de planta que trabaje en las áreas de producción no debe portar prendas. El personal femenino no debe utilizar maquillaje excesivo durante el trabajo y el personal masculino, en caso de tener barba y/o bigotes debe protegerlo debidamente.	7

4.6 El nivel de ruido debe ser tal que no cause efecto nocivo sobre los productos, ya sea directa o indirectamente sobre el operario.

4.7 El personal de planta, debe disponer de suficientes uniformes, batas, zapatos, gorros, etc. para permitir el cambio de éstos tantas veces como sea necesario, para mantenerlos en perfectas condiciones higiénicas.

4.8 El acceso a las áreas de producción debe estar limitado al personal de planta. Las personas ajenas a producción que transiten por la planta deben llevar uniformes protectores.

4.9 No se permite comer, beber o fumar en todas las áreas de producción.

4.10 El personal de planta que trabaje en las áreas de producción no debe portar prendas. El personal femenino no debe utilizar maquillaje excesivo durante el trabajo y el personal masculino, en caso de tener barba y/o bigotes debe protegerlo debidamente.

- 4.11 Las áreas de producción deben estar libres de desechos y protegidos contra insectos, pájaros, roedores u otros animales.
- 4.12 Debe existir un Manual de Higiene y Saneamiento que incluye:
 - a) La limpieza de todas las superficies expuestas de las diferentes áreas de producción indicando la frecuencia y sustancias que deben emplearse.
 - b) La limpieza de equipos y utensilios.
 - c) La limpieza de los servicios tales como llaves de paso, tuberías, bomba, ventilación .
- 4.13 Una persona debidamente adiestrada debe verificar el cumplimiento del Programa de Saneamiento y registrar por escrito sus observaciones.
- 4.14 El uso de los uniformes está restringido a las áreas de la planta.

PUNTAJOS MAXIMOS	DEMÉRITOS MAXIMOS
	12
	12
	12
	7

CAPITULO V

5.- EMPAQUE

- 5.1 Antes de comenzar un proceso de envasado y empaquetado de un producto debe verificarse y registrarse :
- a) La limpieza e higiene de la línea.
 - b) La ausencia de remanentes del último lote de producto envasado y empacado.
 - c) La presencia exclusiva de material de empaque correspondiente al lote que va a procesarse.
- 5.2 Cada lote de producto empacado y embalado debe ser mantenido separado de los demás a fin de evitar -- confusiones.
- 5.3 Si en la misma área de empaque se efectúa el llenado o envasado deben tomarse precauciones para que las partículas provenientes del empaque no contaminen los productos.
- 5.4 Tanto las etiquetas como los estuches llevarán impreso además del texto aprobado por la autoridad legal competente, lo siguiente:

PU. TUCION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
180	
	18
	18
	18
	44

- a) Número de control o número de lote.
 - b) Fecha de elaboración.
 - c) Fecha de vencimiento.
- 5.5 Las cajas de embalaje de los productos terminados deben llevar la siguiente información: nombre completo del producto, presentación y cantidad de unidades por caja, número de control o número de lote y fecha de vencimiento.
- 5.6 Terminada la operación de empaque de un producto debe efectuarse una verificación precisa del material utilizado o descartado, en relación al recibien del almacén.
- 5.7 El material de empaque impreso en exceso, con el número de control o de lote y las fechas de elaboración y de vencimiento, debe ser destruído.
- 5.8 Las cajas colectivas de embalaje de los productos terminados deben colocarse sobre plataformas que permitan su retiro del área de empaque hacia el

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	10
	18
	44
	10

área de cuarentena o hacia el almacén de productos terminados.

DEMERITOS MAXIMOS	
PUNTUACION MAXIMA	

CAPITULO VI

6.- INSUMOS

6.1 Para cada insumo deben existir especificaciones escritas sobre las características:

- a) Químicas.
- b) Físicas.
- c) Biológicas y/o microbiológicas.

6.2 Deben existir registros (Nota de Recepción) de todos los insumos que ingresan y éstos deben contener información sobre:

- a) Nombre del insumo.
- b) Número de entrada.
- c) Procedencia y proveedor.
- e) Cantidad y número de envases.
- f) Número de lote del proveedor (en el caso de materias primas).

6.3 Los recipientes en que se reciben los insumos:

- a) No deben presentar daños que afecten la calidad del insumo y/o su funcionalidad en el uso

PUNTAJOS MAXIMOS	DEMERITOS MAXIMOS
170	
	25
	7,5
	25

- b) Deben estar identificados correctamente (en el caso de materias primas nombre completo, grado y tipo).
- c) Deben indicar el nombre del fabricante y proveedor.
- d) Deben tener número de lote (en el caso de materias primas).

6.4 Todos los insumos dentro del almacén deben estar:

- a) Identificados internamente.
- b) Contenidos en recipientes o envases adecuados.
- c) Mantenidos en cuarentena a la espera del juicio de Control de Calidad.
- d) Aprobados con protocolos escritos de Control de Calidad, antes de ser introducidos en el ciclo de producción o expedidos fuera de la empresa.
- e) Correctamente almacenados.

6.5 En la orden de compra debe exigirse:

- a) Certificado analítico del fabricante.
- b) Nombre del fabricante y proveedor.

PUNTAJACION MAXIMA	DEFERITOS MAXIMOS
	25
	7,5

- c) Fecha de elaboración y vencimiento.
- 6.6 El muestreo de los insumos debe ser ejecutado:
 - a) Después de la recepción de los mismos una vez cumplidos los requisitos de Recepción.
 - b) Bajo la responsabilidad de una persona calificada.
- 6.7 Mientras se realizan los análisis pertinentes, los insumos deben:
 - a) Permanecer en cuarentena.
 - b) Ser indentificados con una etiqueta color amarillo que indique su situación de CUARENTENA o cualquier otro mecanismo equivalente (Ver Nota 1).
- 6.8 Si el análisis de la materia prima, resultase conforme, los recipientes deben:
 - a) Ser identificados con una etiqueta color verde que indique APROBADO o cualquier otro mecanismo equivalente (Ver Nota 1).

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	7,5
	7,5
	25

- d) Ser reubicados al almacén de materias primas aprobadas.
- 6.9 Si el análisis de la materia prima no resultare conforme, los recipientes deben:
- a) Ser identificados con una etiqueta color rojo que indique RECHAZADO
 - b) Ser reubicados en un área delimitada para productos rechazados, en espera de su destrucción o devolución al proveedor.
- 6.10 Los insumos necesarios para la producción de un lote una vez pesados y medidos en sus recipientes deben:
- a) Ser reagrupados.
 - b) Identificados.
 - c) Transportados al área de producción o mantenidos convenientemente identificados y separados del resto de los insumos.
- 6.11 Tanto en las materias primas como en los productos terminados deben efectuarse las rotaciones de in-

PUNTAJES MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	25
	7,5
	7,5

ventario conforme al criterio FIFO, salvo aquellos casos debidamente justificados.

NOTA 1: En las Ref. 6.7 y 6.8 la denominación "otro mecanismo equivalente" se refiere a la utilización de sellos de goma u otro sistema para lotes muy grandes y en ningún momento indica el cambio de los colores indicados.

PUNTAJES MAXIMOS MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS MAXIMA

CAPITULO VII

7.- PRODUCTOS ESTERILES

- 7.1 El personal que trabaja en las áreas limpias y asépticas debe reducirse a un mínimo.
- 7.2 Los procedimientos de control e inspección, siempre que sea posible, deben realizarse fuera del área aséptica.
- 7.3 Todas las personas que intervienen en la fabricación de productos estériles (inclusive el personal de mantenimiento), deben ser sometidos a entrenamiento a fin de minimizar los riesgos de contaminación.
- 7.4 Todas las personas que laboren en las áreas de productos estériles deben ser sometidas a un control de salud por lo menos dos veces al año.
- 7.5 Antes de ingresar al área limpia o aséptica, el personal debe lavarse las manos con una solución antiséptica.
- 7.6 El uniforme utilizado en el área aséptica debe cubrir toda la superficie del cuerpo inclusive pies y cabeza y debe ser confortable, esterilizable por auto-

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
240	
	1
	1
	4
	4
	4
	4

clave y no debe despendar partículas.

- 7.7 La vestimenta utilizada por las personas en el momento de entrar al compartimiento previo al área aséptica o limpia, debe ser el uniforme normal de trabajo.
- 7.8 El uniforme utilizado en el área aséptica debe ser esterilizado previamente y cambiado cada vez que se ingrese a ésta.
- 7.9 Los uniformes utilizados durante el proceso de llenado de antibióticos en forma de polvo o vacunas con organismos vivos deben esterilizarse en autoclave y/o tratarse de manera adecuada al momento de ser retirados del área aséptica.
- 7.10 Para evitar posibles contaminaciones entre las áreas debe haber una separación física:
- a) Para la preparación de las soluciones inyectables.
 - b) Para el lavado de los envases y el material auxiliar.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	4
	4
	8
	8

- c) Para el llenado de líquidos.
- d) Para el llenado de polvos en viales.
- e) Para el llenado de antibióticos.
- f) Para el llenado de soluciones de gran volumen.

7.11 Las áreas limpias y asépticas deben ser construídas de forma tal que la superficie de las paredes, pisos, techos y/o cielorascos sea lisa, uniforme, no permita el desprendimiento de partículas, permita una fácil limpieza y sea resistente a la acción de desinfectantes.

7.12 Para evitar la acumulación de polvo no deben haber cornisas y líneas de servicios dentro del área aséptica.

7.13 No deben existir drenajes en el área aséptica.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	4
	4
	8

- 7.14 En el área aséptica no deben instalarse lavabos.
- 7.15 Debe existir un programa escrito para la limpieza y desinfección de equipos, paredes, pisos, techos y/o cielorrasos.
- 7.16 Debe implantarse un sistema apropiado para el control microbiano del área aséptica o limpia y los resultados deben llevarse por escrito.
- 7.17 El aire del área aséptica debe corresponder a la clase 100 y se deben realizarse pruebas periódicas de la eficiencia de los filtros instalados.
- 7.18 El aire suministrado al área aséptica debe generar presión positiva. Debe instalarse algún sistema de señalización entre las áreas donde la diferencia es crítica, a fin de verificar su buen funcionamiento.
- 7.19 El acceso al área aséptica debe realizarse a través de compartimientos anteriores y debe estar restringido al personal que labora en dicha área. En dichos compartimientos el personal cambiará su vestimenta por uniformes especiales.

PUNTAJES MAXIMOS	PUNTAJES MAXIMOS
	8
	8
	8
	8
	4
	8

- 7.20 Debe existir un sistema que impida abrir la puerta que da acceso al área aséptica simultáneamente con la puerta del cubículo que comunica con el exterior.
- 7.21 Deben instalarse intercomunicadores entre el área aséptica y el exterior.
- 7.22 Las vacunas elaboradas deben ser procesadas y llenadas bajo las mismas condiciones de productos no esterilizables en sus envases y en áreas separadas.
- 7.23 Todos los materiales o instrumentos introducidos al área aséptica deben ser esterilizados o desinfectados previamente, según sea el caso.
- 7.24 Los envases contentivos de los productos previstos a fraccionar deben ser esterilizados o desinfectados antes de ser introducidos al área aséptica.
- 7.25 El tiempo transcurrido entre la esterilización y el uso de los envases primarios no debe sobrepasar el límite establecido para cada caso.
- 7.26 El agua destilada a utilizar diariamente en la fabricación de inyectables debe ser sometida por lo

PUNTAJES MAXIMOS	PUNTAJES MAXIMA
8	
4	
8	
8	
4	
8	

menos a los siguientes controles:

- a) Ph
- b) Conductancia
- c) Materia orgánica (Sustancias oxidables)
- d) Cloruros.

- 7.27 La conformidad del procedimiento de esterilización de un producto farmacéutico debe ser comprobada por métodos adecuados.
- 7.28 Deben establecerse las temperaturas, presión y tiempo de exposición para cada producto en particular.
- 7.29 Tanto la temperatura como el tiempo de esterilización deben registrarse para cada carga del autoclave y no por lote, a menos que el tamaño del lote sea equivalente a la carga del autoclave y debe guardarse en la historia técnica del producto.
- 7.30 Los equipos de esterilización (autoclave, estufa, etc.) deben ser validados semestralmente y archivar-

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	8
	4
	4
	4

- se los registros correspondientes.
- 7.31 Para cada carga de productos esterilizados o por operación de llenado en condiciones asépticas, se debe someter una muestra representativa a controles de:
- a) Esterilidad.
 - b) Pirógenos (inyectables, volúmenes mayores de 10 ml).
- 7.32 La temperatura dentro de la estufa debe ser uniforme y deben guardarse los registros correspondientes para cada carga.
- 7.33 Los materiales esterilizados deben ser introducidos al área aséptica por un sistema que garantice su esterilidad.
- 7.34 El sistema de enfriamiento del autoclave y de aquellas estufas que lo poseen, debe ser tal que impida la entrada de materiales extraños y gérmenes.
- 7.35 No deben usarse filtros de asbesto en los procesos de filtración.

PUNTAJES MAXIMOS	PUNTAJES MAXIMOS
	8
	4
	4
	4
	8

- 7.36 La lavadora de ampollas o viales debe ser tal que garantice la limpieza de los materiales; en el lavado no debe usarse detergente.
- 7.37 Para el lavado de tapones de goma debe usarse un método mediante el cual no se genere fricción.
- 7.38 Cualquier gas inerte (CO₂ o Nitrógeno) antes de ser introducido al área aséptica debe ser sometido a un proceso desgerminizante.
- 7.39 Los recipientes y utensilios usados en la fabricación de productos estériles deben ser lavados según se indica en procedimientos escritos.
- 7.40 Los productos oftálmicos deben ser fabricados y llenados bajo condiciones de asépsia.
- 7.41 La inspección de los productos inyectables debe hacerse al 100%.
- 7.42 Se deben realizar pruebas periódicas del agua destilada destinada a la elaboración de productos estériles:

PUNTAJACION MAXIMA	DEFECTOS MAXIMOS
	1
	4
	4
	1
	8
	8
	8

- a) Pruebas físico-químicas
- b) Control microbiológico
- c) Apirogenicidad.

7.43 El agua destilada usada en la preparación de inyectables no debe ser almacenada por más de 4 horas a menos que se realice en condiciones que garanticen su no contaminación.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	8

CAPITULO VIII

8.- MANTENIMIENTO Y SERVICIOS

- 8.1 La empresa debe contar con un personal de planta idóneo fijo y/o externo para el mantenimiento de equipos, maquinarias y servicios.
- 8.2 La empresa debe disponer de un área físicamente delimitada y reservada al taller de mantenimiento, el cual debe estar bien dotado.
- 8.3 Para cada equipo, tanto de producción como de envasado, deben existir instrucciones escritas en idioma castellano a fin de realizar y controlar el mantenimiento preventivo de todos los equipos.
- 8.4 Mantenimiento deberá llevar hojas de control mecánico para cada equipo donde figure la fecha de la última revisión, tipo de trabajo efectuado y nombre del responsable.
- 8.5 Los diferentes equipos de tratamiento de agua deben ser sometidos a mantenimiento periódico y debe llevarse los registros correspondientes.
- 8.6 El agua desmineralizada y destilada debe ser controlada mediante un conductímetro estableciéndose los

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
100	
	5
	5
	2,5
	5
	12,5
	5

límites máximos de acuerdo a las especificaciones establecidas.

- 8.7 Los depósitos de agua desmineralizada y agua destilada deben ser de material adecuado y mantenidos en condiciones higiénicas.
- 8.8 El generador de vapor debe ser sometido a revisiones periódicas e inspecciones una vez al año por un inspector del organismo legal competente.
- 8.9 Debe existir un control periódico sobre el mantenimiento del sistema de aire acondicionado y deben llevarse los registros correspondientes.
- 8.10 El aire comprimido debe ser sometido a procesos de purificación que elimine agua y aceites previo a su uso en producción y debe estar libre de gérmenes en caso de ser usado en el área aséptica.
- 8.11 La empresa debe cumplir con el Decreto 2195 relativo al Reglamento sobre Prevención de Incendios.

PUNTAJES MAXIMOS	DEMERITOS MAXIMOS
	12,5
	12,5
	5
	12,5
	12,5

8.12 Cada equipo debe tener una etiqueta indicando cuando fué revisado desde el punto de vista mecánico.

8.13 Los locales deben ser mantenidos en buenas condiciones de limpieza y las reparaciones necesarias deben realizarse sin demora. Debe prestarse especial cuidado para que las labores de reparación no pongan en peligro los productos fabricados.

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	5
	5

CAPITULO IX

9.- CONTROL DE CALIDAD

- 9.1 La empresa debe poseer una organización propia de Control de Calidad.
- 9.2 La empresa debe servirse de una organización externa de Control de Calidad para aquellos ensayos que no pudiera realizar por falta de facilidades propias.
- 9.3 Control de Calidad debe ser autónomo en su esfera de competencia técnica.
- 9.4 Control de Calidad debe disponer de locales adecuados y separados de los de producción.
- 9.5 Deben existir métodos de control escritos en idioma castellano para cada uno de los insumos, productos en proceso y productos terminados.
- 9.6 Control de Calidad debe disponer procedimientos escritos suficientemente completos, actualizados y claros sobre todas las operaciones desempeñadas por éste.
- 9.7 Deben existir instrucciones escritas sobre procedimientos de muestreo de insumos que incluyan:

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
210	
	6
	6
	19
	19
	6
	4
	6

- a) Condiciones de muestreo y remuestreo.
 - b) Técnica de la toma de muestra.
 - c) Magnitud de la muestra.
- 9.8 Deben existir instrucciones escritas sobre procedimientos de muestreo de productos en proceso que incluyan:
- a) Condiciones de muestreo y remuestreo.
 - b) Técnica de la toma de la muestra
 - c) Magnitud de la muestra.
- 9.9 Deben existir instrucciones escritas sobre la toma de muestra de los productos terminados que incluye:
- a) Técnica de la toma de muestra
 - b) Magnitud de la muestra.
- 9.10 Control de Calidad debe conservar muestras de materias primas y productos terminados en cantidad suficiente y en condiciones adecuadas de almacenamiento por un período no menor de su fecha de vencimiento.

PUNTAJACION MAXIMA	ELEMENTOS MAXIMOS
	6
	6
	6

9.11 Control de Calidad debe llevar registros de toda las operaciones de análisis sobre:

- a) Materia prima.
- b) Material de empaque.
- c) Productos en proceso.
- d) Producto terminado.
- e) Estabilidad.

9.12 La tenencia, emisión y colocación de las etiquetas de cuarentena, aprobado y rechazado debe estar bajo la estricta responsabilidad de Control de Calidad.

9.13 Control de Calidad debe poseer instrucciones escritas sobre el manejo y calibración de cada uno de sus equipos de precisión.

9.14 Control de Calidad examina y emite juicio sobre los productos devueltos, estableciendo recomendaciones sobre las medidas correctivas.

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	19
	19
	6
	4

- 9.15 Control de Calidad debe entregar a Compras copia de las especificaciones de cada insumo, las cuales serán notificadas a los proveedores.
- 9.16 Control de Calidad debe entregar a Compras una lista de proveedores aprobados la cual debe estar actualizada.
- 9.17 Las materias primas que se encuentran en el almacén deben ser sometidas a un análisis, de acuerdo al lapso de validez establecido por Control de Calidad.
- 9.18 Deben existir normas escritas relativas a:
- a) Aceptación
 - b) Condiciones de almacenamiento.
 - c) Entrega de las materias primas y materiales de empaque que eviten toda posibilidad de error.
- 9.19 Deben existir normas relativas a:
- a) Aceptación.

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	6
	6
	6
	6
	6

- b) Condiciones de almacenamiento.
- c) Entrega de los productos en proceso y productos terminados que eviten toda posibilidad de error.
- 9.20 La fidelidad de todo instrumentos de medición (termómetro, etc.) debe ser comprobada periódicamente y debe guardarse registros de los mismos.
- 9.21 Deben realizarse controles físico químicos periódicos de los diferentes tipos de agua de la planta.
- 9.22 Control de Calidad dispone y utiliza los documentos siguientes:
 - a) Especificaciones de Insumos.
 - b) Especificaciones de Productos Terminados.
 - c) Boletín de Análisis de Insumos..
 - d) Boletín de Análisis de Productos Terminados.
 - e) Método analítico para cada Insumo y Productos Terminados.
 - f) Registro para pruebas de estabilidad.

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITUS MAXIMOS
	4
	19
	19

g) Etiquetas para señalar la situación de cuarentena, aprobado y rechazado.

9.23 Control de Calidad debe instrumentar un sistema de autoinspección para verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación quedando registro escrito de ello. Los registros deben seguir el siguiente circuito: Gerencia General, Dirección Técnica y/o Gerencia de Planta, Jefe del Departamento Inspeccionado y Control de Calidad.

DEMERITOS MAXIMOS	
PUNTUACION MAXIMA	
6	

CAPITULO X

10.- PROCEDIMIENTOS, DOCUMENTACION E INFORMACION

10.1 La empresa debe disponer de textos de consulta adecuados a los fines que le atañen.

10.2 Para todos y cada uno de los productos debe existir una fórmula maestra que debe contener al menos la información siguiente:

- a) Nombre completo y código del producto.
- b) Fecha de emisión.
- c) Número de la fórmula maestra.
- d) Período de validez de la fórmula.
- e) Fórmula unitaria.
- f) Fórmula industrial.
- g) Descripción cualitativa y cuantitativa de los componentes.
- h) Código o referencia de la materia prima.
- i) Sobredosis (si procede).
- j) Nombres y cargos de las personas responsables de la vigencia de la fórmula

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITUS MAXIMOS
170	
	2
	12

- k) Fecha de revisión de la fórmula o su sustitución por otra.
- l) Número de registro sanitario.
- 10.3 La empresa debe poseer un formulario para Orden de Producción (ver NOTA 2) cuya información mínima contiene:
- a) Nombre completo y código del producto.
 - b) Número del lote.
 - c) Volumen o cantidad a granel (teórico).
 - d) Fecha de emisión.
 - e) Número de la fórmula maestra a la cual corresponde.
 - f) Fórmula cualitativa y cuantitativa.
 - g) Número de código de los insumos.
 - h) Número de control de cada insumo.
 - i) Firma del Gerente de Producción.
 - j) Firma de la persona que ha despachado los insu

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	12

mos y de la que los ha verificado.

k) Firma de la persona que ha recibido los insu-
mos.

l) Rendimiento a granel (Ver NOTA 3).

m) Observaciones.

10.4 La empresa debe poseer un formulario de Orden de
Empaque cuya información mínima contiene:

a) Nombre completo y código del producto.

b) Número del lote.

c) Unidades de la presentación de la forma farma-
céutica.

d) Fecha de emisión.

e) Fecha de iniciación.

f) Fecha de terminación.

g) Fecha de vencimiento para cada lote, asignado
por Control de Calidad.

h) Número de la fórmula maestra a la cual corres-
ponde.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITUS MAXIMOS
	12

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	4,8

- i) Código y descripción de cada material de empaque.
- j) Número de control de cada material de empaque.
- k) Cantidad de material de empaque.
- l) Firma de la persona responsable de la operación de empaque.
- m) Firma de la persona que ha despachado el material de empaque y de quien lo ha verificado.
- n) Firma de la persona que ha recibido el material de empaque.
- o) Rendimiento de la operación de empaque.
- p) Observaciones.

10.5 La empresa debe poseer etiquetas para identificar las materias primas despachadas por el almacén (Ver NOTA 4). Ellas deben suministrar al menos, la siguiente información:

- a) Nombre completo y código de la materia prima.
- b) Número de control asignado por la empresa.

- d) Nombre del producto en el que será usado.
- e) Número de lote del producto.
- f) Cantidad expresada en unidades del sistema métrico decimal.
- g) Firma de la persona que ha pesado o medido la materia prima.
- h) Firma de la persona que ha verificado la cantidad.
- i) Número de recipiente en el cual fue despachada la materia prima.

10.6 Cada producto (por forma farmacéutica) debe tener un método de fabricación registrado en un formulario o tarjeta de manufacture (Ver NOTA 2) el cual debe contener al menos la información siguiente:

- a) Nombre completo y código del producto.
- b) Fecha de emisión.
- c) Fecha de iniciación.
- d) Fecha de terminación.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITUS MAXIMOS
	12

- e) Nombre y cargo de las personas responsables de la vigencia de la fórmula.
- f) Número de lote.
- g) Volumen a granel.
- h) Advertencias en el manejo de algunos insumos.
- i) Descripción detallada de cada una de las fases de producción y de los equipos utilizados.
- j) Observaciones especiales hechas durante la fabricación.
- k) Firma de la persona responsable que ejecuta la operación de producción y el responsable de verificar la concordancia de las instrucciones.
- l) Registros de los resultados analíticos correspondientes a los controles en proceso.
- m) Nombre del responsable de la emisión de la tarjeta.
- n) Nombre de quien verificó la tarjeta.
- o) Fecha y firma del Gerente de Producción.

PUNTAJACION MAXIMA	ULMERITOS MAXIMOS

p) Aprobación final del producto por Control de Calidad.

10.7 Debe existir información para el rendimiento de cada lote, la cual debe contener al menos la información siguiente:

- a) Nombre completo y código del producto
- b) Número de lote
- c) Fecha de iniciación
- d) Fecha de terminación
- e) Rendimiento teórico a granel
- f) Rendimiento real a granel
- g) Rendimiento final
- h) Firma del operador responsable de cada fase
- i) Observaciones (sobre las desviaciones si las hubiera).

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	4,8

- 10.8 Producción debe llevar los registros correspondientes a cada lote, señalando:
- a) Fecha de emisión de las ordenes de producción y empaque.
 - b) Nombre completo y forma farmacéutica.
 - c) Número de lote.
 - d) Volumen a granel.
 - e) Presentación en empaque unitario.
 - f) Número de las ordenes de producción y de empaque.
- 10.9 Todos los documentos y registros correspondientes a un lote deben archivarse por un espacio no menor de 1 año después de su fecha de vencimiento.
- 10.10 En el caso específico de industrias que elaboran productos a base de antibióticos deben existir procedimientos escritos sobre la precauciones a

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	4,8
	4,8
	12

tomarse en el manejo de los mismos y además el personal que trabaja con dichos antibióticos debe estar suficientemente entrenado.

- 10.11 En el caso específico de industrias que elaboran productos a base de sustancias hormonales, deben existir procedimientos escritos sobre las precauciones a tomarse en el manejo de los mismos y el personal que trabaja con dichas sustancias hormonales debe estar suficientemente entrenado.
- 10.12 En el caso específico de industrias que elaboran productos a base de sustancias hormonales, deberán existir procedimientos escritos sobre la disposición y extracción del aire de las áreas de elaboración, sobre la limpieza o destrucción (según sea el caso) de los filtros y de la ropa (incluyendo gorros, guantes, cubrezapatos, etc.) del personal con el fin de evitar la contaminación humana y cruzada.
- 10.13 Antes de comenzar el proceso de empacado de un producto, debe verificarse no solo la idoneidad del

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	12
	12
	4,8

material de empaque sino también que el número de lote y las fechas de elaboración y vencimiento sean correctas.

- 10.14 La empresa debe tener procedimientos escritos para la limpieza de equipos, utensilios, áreas y sistemas de ventilación que han estado en contacto con sustancias altamente activas tales como: antibióticos, sustancias hormonales y otros.
- 10.15 La entrega de un lote terminado debe estar avalada por la aprobación de Control de Calidad.
- 10.16 Las formas sólidas tales como: comprimidos, tabletas, grageas, etc, de un mismo principio activo pero en concentraciones diferentes, deben ser diferenciadas para evitar confusiones:
- a) Con punzones diferentes.
 - b) Con colores diferentes.
- 10.17 Los productos en forma de cápsulas, sean o no de un mismo principio activo, debe poseer un color o juegos de colores diferentes o tamaños diferentes.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	12
	12
	4,8
	4,8

- 10.18 Cada empresa debe tener un sistema que le permita seguir el destino de un lote determinado con el fin de poder recuperarlo en caso necesario.
- 10.19 Las técnicas de fabricación y todos los documentos que maneja el personal deben estar redactados en idioma castellano.
- 10.20 La empresa se servirá de una organización externa para la fabricación de aquellos productos que no pueden ser fabricados por ella misma. La fabricación por terceros debe estar realizada por una empresa que cumpla con las buenas prácticas de fabricación. Las operaciones deben realizarse según un procedimiento escrito que indique las exigencias a cumplir.
- 10.21 Producción debe llevar los registros de peso y volumen de cada lote de producción elaborado lo cual debe ser verificado por Control de Calidad.

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	4,8
	4,8
	12
	4,8

PUNTAJACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS

NOTA 2 :

Tanto la denominación de "Orden de Producción" como "Tarjeta de Manufactura" son las denominaciones más utilizadas por las empresas farmacéuticas (formularios descritos en la ref. 10.3), sin embargo es válida cualquier otra denominación que contenga como mínimo la misma información, pudiendo estar ésta en un solo documento o en varios.

NOTA 3:

La información sobre rendimiento a granel puede encontrarse indiferentemente en la Orden de Producción o en la Tarjeta de Manufactura.

NOTA 4:

Las etiquetas utilizadas para la identificación de las materias primas despachadas por el almacén deben guardarse en la historia técnica del producto.

RECOMENDACIONES

- A.1 Aquellos productos que no son termolábiles y pueden ser esterilizados en sus propios envases, deben ser fabricados en áreas limpias, pero no necesariamente asépticas. Los productos que no pueden ser esterilizados después de ser envasados, deben llenarse bajo condiciones asépticas.
- A.2 El movimiento del personal en el área aséptica debe reducirse al mínimo, para evitar la proliferación de partículas o de microorganismos.
- A.3 No deben introducirse al área aséptica, ningún material o herramientas que puedan desprender partículas o gérmenes.
- A.4 El personal de mantenimiento asignado al área aséptica debe ser entrenado en el acondicionamiento de los equipos y reparaciones menores, a objeto de reducir al mínimo su entrada a dicha área.
- A.5 Para la esterilización efectiva, la totalidad del material debe ser sometido al tratamiento requerido y el procedimiento debe garantizar los resultados deseados.
- A.6 Se aceptan como procesos de esterilización:
- a) Calor húmedo.
 - b) Calor seco.
 - c) Oxido de etileno.
 - d) Filtración.
 - e) Irradicación con radiaciones ionizantes.
- A.7 El proceso de esterilización por calor húmedo es adecuado para las soluciones acuosas. Se logra mediante la exposición a vapor saturado bajo presión, en una cámara adecuadamente diseñada.

- A.8 Materiales que no sean productos inyectables previstos a ser esterilizados por vapor, deben ser envueltos adecuadamente, de tal manera que pueda desalojarse el aire y el vapor evitando la contaminación después de la esterilización.
- A.9 Tanto para productos como para materiales, el estudio de esterilización solo debe iniciarse cuando el equipo haya alcanzado la temperatura de esterilización prevista.
- A.10 Deben tomarse precauciones especiales para evitar la recontaminación del material esterilizado.
- A.11 La esterilización por calor seco es solo adecuada para equipos, aceites, vidrios y otros materiales capaces de resistir las temperaturas establecidas para este procedimiento.
- A.12 El elemento filtrante no debe modificar o afectar el producto ya sea por absorción o por adsorción de alguno de los ingredientes.
- A.13 La esterilización con Oxido de Etileno en su forma gaseosa se emplea para sustancias sólidas que no pueden ser esterilizadas por calor, ejemplo: plástico, goma, metales.
- A.14 El Oxido de Etileno es altamente reactivo y no debe ser usado para la esterilización de medicamentos, salvo casos excepcionales.
- A.15 Después de la esterilización deben desalojarse los residuos de Oxido de Etileno dejando el producto en reposo por un período prolongado.
- A.16 El Oxido de Etileno debe ser manejado con cuidado ya que es tóxico y mezclado con ciertas proporciones de aire, puede ser explosivo.
- A.17 La esterilización por filtración debe usarse en aquellos productos que no pueden ser sometidos a calor, pueden esterilizarse por filtración a través de membranas de alta eficiencia (estéril) y ser recibidos en un recipiente estéril. El elemento filtrante no debe modificar o afectar al producto ya sea por adsorción o por absorción

de alguno de los ingredientes.

- A.18 La esterilización por radiación puede ser usada en productos sensibles al calor. Muchos medicamentos se deterioran bajo los efectos de la radiación.
- A.19 Para que la dosis de radiación sea letal para los microorganismos, se requiere un mínimo de 2,5 megarads. Hay que tomar las precauciones para que todo el material sea sometido a la dosis establecida.
- A.20 Los indicadores biológicos, solamente son prueba de que el proceso de esterilización se ha ejecutado en forma adecuada, pero no necesariamente garantiza una esterilización completa, por lo que no sustituye al proceso de esterilización.
- A.21 Control de Calidad debe mantener una comunicación periódica con los proveedores a fin de lograr un mejor entendimiento con los mismos en materia de calidad.
- A.22 Mantenimiento debe disponer de un "stock" de repuestos y debe llevar un control de las piezas usadas, a fin de reponer las mismas.
- A.23 Tanto el personal como los equipos a utilizar en las diferentes operaciones de producción y control, deben ser suficientes y adecuados para el trabajo a relizar.
- A.24 Control de Calidad debe establecer la nomenclatura oficial de las materias primas usadas por la empresa.
- A.25 La historia técnica del producto debe contener la siguiente información:
- A.25.1 Sólidos y semisólidos (tabletas, comprimidos, cápsulas, grageas, supositorios, etc.)
- a) Orden de Fabricación.
 - b) Formulario o tarjeta de manufactura.
 - c) Etiqueta de despacho de materia prima.

- d) Bono o requisición de materia prima (si procede).
- e) Boletín de análisis de control de proceso.
- f) Hoja de control de peso, dureza, etc.
- g) Información sobre el control del tiempo y el rendimiento.
- h) Etiqueta de equipo limpio correspondiente al producto anteriormente fabricado en ese equipo.
- i) Control de humedad relativa (si procede).
- j) Orden de empaque.
- k) Bono o requisición del material de empaque.
- l) Un ejemplar de estuches y etiquetas (los materiales de empaque recopilados en la historia técnica deben estar firmados por el responsable de la operación).
- m) Orden de entrega al almacén de terminados (avalados por Control de Calidad).
- n) Boletín de control del producto terminado (certificado de análisis).

A. 25.2 Líquidos:

A.25.2.1 Orales.

La misma información que para las formas farmacéuticas sólidas y semisólidas sustituyendo la hoja de control de peso por la hoja de control de volumen.

A.25.2.2 Inyectables

La misma información que para las formas farmacéuticas líquidas con la siguiente información adicional:

- a) Registros de autoclave para productos que así lo requieran.
- b) Registros de autoclave para materiales y utensilios.
- c) Boletín de control de esterilidad del área de inyectables.

- d) Hoja de control de volumen (soluciones) y control de peso (polvos).
- e) Boletín de control para el agua usada en inyectables.
- f) Control de pirógenos para inyectables de gran volumen.
- g) Otras pruebas biológicas: toxicidad, inocuidad (si procede).

A.26 Normas para trabajar con productos tóxicos o delicados.

A.26.1 Salas de Producción

A.26.1.1 Las salas de producción deben estar separadas de las demás salas y su acceso debe estar restringido al personal autorizado.

A.26.1.2 Techos y/o cielorasos, pisos y paredes deben ser de superficie lisas con el fin de evitar la acumulación de polvo.

A.26.1.3 Las salas deben ser visibles desde el exterior a fin de facilitar la vigilancia del personal. Las ventanas no deben abrirse.

A.26.1.4 Las salas de producción deben estar equipadas con un sistema de ventilación completamente independiente de las demás salas.

A.26.1.5 La presión en la sala debe ser negativa en relación a la presión externa.

A.26.1.6 La comunicación con el personal que trabaja dentro de la sala debe efectuarse a través de intercomunicadores y/o teléfonos.

A.26.1.7 Tanto para el material como para el personal el acceso a la sala de producción solo debe hacerse a través de esclusas.

A.26.1.7.1 La esclusa de material debe tener un sitio adecuado para colocar los materiales (normas de fabricación, lubricantes etc.).

A.26.1.7.2 La esclusa para el personal cuenta con lo siguiente:

Armario para la ropa normal de trabajo, armario para la ropa de protección, lavamanos, jabón desinfectante, ducha, toallas, recipiente recolector de la ropa usada; y en general todo equipo que se considere necesario. Tiene además las instrucciones e

seguir tanto para entrar como para salir, las cuales deben estar visibles y legibles.

A.26.2

Medidas de Protección

A.26.2.1

Todas las personas que laboran en la sala deben ser sometidas regularmente a un control médico.

A.26.2.2

La ropa de protección va a depender directamente del:

a) Equipo del cual se disponga.

b) Sistema de ventilación.

A.26.2.2.1

En líneas generales el traje será: de una pieza, cerrado hasta arriba, con gorra incorporada y confeccionado adecuadamente, y llevará como accesorios: guantes de goma, botas de goma (hasta la rodilla), máscaras con filtros antipolvo fino y grueso con o sin pre-filtro (puede usarse careta). El filtro debe cambiarse después de un tiempo determinado, para ello se debe tomar como base la documentación del uso.

A.26.2.2.1.1

La máscara debe ser limpiada diariamente, de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

A.26.2.2.1.2

La ropa debe ser utilizada una sola vez, cada entrada implica un cambio de ropa, no importa el tiempo de prueba.

A.26.2.2.1.3

La ropa debe ser utilizada una sola vez, cada entrada implica un cambio de ropa, no importa el tiempo de prueba.

A.26.2.2.1.4

El uniforme no debe usarse nunca fuera de la zona.

A.26.2.2.1.5

Se aconseja que el uniforme sea de un color diferente al resto del utilizado en producción.

A.26.2.2.1.6

El uniforme usado se deposita en un bolsa plástica de un color específico; previamente cerrada en la esclusa en donde será transportado a la lavandería.

- A.26.2.2.2 Cuando el personal salga de la sala, debe tomar una ducha en la esclusa de personal antes de vestirse con la ropa normal de trabajo. Esta ducha es de carácter obligatorio.
- A.26.2.3 Todo equipo movible de la sala debe estar marcado, con el color escogido para identificarle con el fin de evitar la contaminación cruzada.
- A.26.3 Limpieza.
- Debe de existir un plan de limpieza para la sala:
- A.26.3.1 Pisos: deben llevar una pre-limpieza, efectuada mediante aspiración de polvo con una aspiradora con filtros absolutos, a continuación se pasará una coleta. Nunca se debe barrer, para evitar la formación de remolinos de polvo.
- A.26.3.2 El equipo movible debe llevar una pre-limpieza en la sala y solo después de efectuada ésta, se puede salir a través de la esclusa de material, para una limpieza profunda en la sala de lavado.
- A.26.3.3 El equipo fijo, debe lavarse con agua suficiente, de acuerdo al mismo y se aconseja usar agua tantas veces como sea necesario determinado esto por la ausencia de residuos en la última agua de lavado mediante un método adecuado.
- A.26.3.4 La basura que sale de la sala de hormonas debe estar sellada e identificada y se destruirá bajo la supervisión de una persona autorizada.

A N E X O B

INSTRUCCIONES PARA LLENAR LA FICHA DE EVALUACION

B.1 ENCABEZAMIENTO

En la parte superior de la ficha (Ver ANEXO C) se indica la empresa evaluada el (los) producto(s) que origina(n) la evaluación, el nombre del evaluador, la fecha y el número de la inspección.

B.2 PUNTUACION

- B.2.1 En la columna A se hace referencia a los capítulos de este manual, que estudia los distintos aspectos relacionados con las Buenas Prácticas de Fabricación.
- B.2.2 En la columna B se indica la puntuación máxima alcanzable en cada capítulo.
- B.2.3 En la columna C se indica el (los) número(s) de la(s) página(s) que contempla cada capítulo.
- B.2.4 En la columna D ($D_1 + D_2 + D_3 + D_4 + D_5 + D_6 + D_7 + D_8 + D_9 + D_{10}$) El inspector debe indicar el valor de los distintos deméritos alcanzados por la empresa en cada capítulo.
- B.2.5 La columna E es la suma de los valores indicados en la columna anterior.
- B.2.6 En la columna F se indica la puntuación obtenida es decir, la diferencia entre la puntuación máxima de la columna B y el total de deméritos de la columna E.
- B.2.7 Se hace notar de que si en la entrevista inicial mantenida con el representante de la empresa, se deduce que ésta carece de instalaciones para la fabricación de productos estériles, no será aplicado el capítulo siete (7) en la ponderación total (F) no obtendrá puntos en la evaluación (B).

B.3 PUNTUACION GRAFICA

Se calcula el porcentaje que supone la puntuación total obtenida en cada capítulo, en relación a la puntuación total máxima alcanzable en cada capítulo.

Una vez conseguido este porcentaje, se trazará a continuación de la casilla correspondiente a los totales obtenidos de la columna F, barras horizontales que se prolonguen hasta el porcentaje obtenido en la columna G.

Ejemplo:

Supongamos que en Personal y Organización (capítulo 1), cuya puntuación máxima total indicada en la columna B es de 120 ha obtenido la empresa una puntuación total en la casilla F igual a 60 ; dado que es el 50 por ciento de 120 la barra horizontal a trazar desde la casilla en la que se indica el total de la columna F, deberá llegar hasta la raya correspondiente al 50 por ciento en la columna G.

Una línea poligonal que una los extremos de estas barras horizontales dará el perfil de la situación de la empresa en lo que respecta a las Prácticas de Buena Fabricación.

B.4 PUNTUACION PORCENTUAL GLOBAL

Al final de la columna F se indica el total de todas las puntuaciones obtenidas (ΣF); por lo que el porcentaje global (% global) es:

$$\% \text{ Global} = \frac{\Sigma F \times 100}{\Sigma B}$$

NOTA IMPORTANTE:

Se requiere que la empresa llene el formulario que se indica en el Anexo D, antes de que el inspector realice la evaluación, y que tenga a mano todos los recaudos que se indican en dicho formulario.

Anexo C Ficha de Evaluación

Empresa: _____
 Productos: _____

Fecha: _____
 Evaluador: _____
 Inspección N° _____

A	B	C	D (D ₁ + D ₂ + D ₃ + D ₄ + D ₅ + D ₆ + D ₇ + D ₈ + D ₉)	E	F	G %									
	Ptos.	Pag.	Demeritos	ΣD	Ptos.	10	20	30	40	50	60	70	80	90	
I. PERSONAL Y ORGANIZACION	120														
II. LOCALES	200														
III. EQUIPOS	150														
IV. HIGIENE Y SANEAMIENTO	160														
V. EMPAQUE	180														
VI. INSUMOS	170														
VII. PRODUCTOS ESTERILES	240														
VIII. MANTENIMIENTO Y SERVICIOS	100														
IX. CONTROL DE CALIDAD	210														
X. PROCEDIMIENTOS, DOCUMENTACION E INFORMACION	170														
	ΣB1700				ΣF =	% Global <input type="text"/>									

ANEXO D
CAPITULO I
PERSONAL Y ORGANIZACION

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
1.1	La empresa posee un organigrama general				
	La empresa posee un organigrama del Departamento de Producción				
1.2	La empresa posee un organigrama del Departamento de Control de Calidad				
	Existe un Gerente de Planta u otra persona que ejerza sus funciones				
	El Gerente de Planta está contratado a tiempo completo				
	El Gerente de Producción está contratado a tiempo completo				
	El Gerente de Control de Calidad está contratado a tiempo completo				
	La Gerencia de Control de Calidad reporta a la Gerencia General o a la Dirección Técnica o a la Gerencia de Planta, siendo estas independientes de la Gerencia de Producción				
1.3	Los programas de inspección o autoinspección periódicos están avalados por:				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
1.3	- El Regente				
	- Control de Calidad				
	- Otros representantes técnicos				
1.4	Existen descripciones de todos los cargos contemplados en los organigramas de Producción y Control de Calidad				
	Están en idioma castellano				
1.5	El Gerente de Control de Calidad es farmacéutico				
	El Gerente de Producción es farmacéutico				
	El título profesional es de una universidad reconocida en el país.				
	De acuerdo al perfil del cargo el personal técnico es suficientemente calificado para las funciones que desempeña				
1.6	Existe un programa de adiestramiento por escrito para el personal nuevo.				
1.7	Existe por escrito un programa de adiestramiento, evaluación y actualización para todo el personal de la planta				
	Se efectúa al menos una vez al año				

CAPITULO II

LOCALES

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
2.1	La planta farmacéutica esté ubicada en la vecindad de alguna fuente de contaminación (quebrada, industrias contaminantes, etc.)				
	En caso afirmativo, se toman las medidas convenientes para lograr un ambiente limpio en las áreas críticas:				
	<ul style="list-style-type: none"> - Filtración de aire - Ambiente cerrado 				
2.2	Cada área es específica para las labores que en ella se desempeñan				
	Existen espacios adecuados y delimitados, en el caso que así se requiera para:				
	<ul style="list-style-type: none"> - Área de fabricación 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Área de empaques 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Área de control de calidad 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Área de mantenimiento 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Área de pesada 				
<ul style="list-style-type: none"> - Almacén y cuarentena de <u>ma</u>terias primas 					

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Almacén y cuarentena de material de empaque				
	- Almacén y cuarentena de productos en proceso				
	- Almacén de productos terminados				
	- Almacén de insumos y productos rechazados				
	- Almacén de inflamables				
2.3	Todas las áreas de la planta están bien iluminadas (ver cuadro 1)				
	Todas las áreas de la planta están bien ventiladas (ver cuadro 1)				
	Se cumplen las condiciones de temperatura y humedad relativa en las áreas que así lo requieran (ver cuadro 1)				
2.4	Las áreas de producción proveen un espacio para: - El trabajo				
	- Distribución ordenada de equipos y materiales (ver cuadro 1)				
2.5	Los locales están dispuestos en forma tal de evitar los riesgos de confusión entre diferentes medicamentos y sus componentes				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	<p><u>NOTA 5:</u> La referencia 2.5 se refiere al caso de las áreas en las cuales se fabrican más de un producto e igualmente el caso de áreas contiguas que no están dispuestas de una manera adecuada.</p>				
2.6	<p>Las áreas dedicadas a las diversas fases de elaboración están organizadas en forma tal que no existe la posibilidad de contaminación al elaborar diferentes productos.</p> <p>SOLIDOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mezclado 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Granulado 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Secado 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Precompresión 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Molienda 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Micropulverización 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Tableteado 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Grageado 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Encapsulado 				
	<p>LIQUIDOS Y SEMISOLIDOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tanques equipados con tapa adecuada. 				

CAPITULO II LOCALES

CUADRO Nº 1

AREAS	ESPACIOS						VENTILACION						ILUMINACION		TEMPERATURA (°C)		HUMEDAD RELATIVA (%)	
	SEPARADO		EN ORDEN		CUBICULOS		AIRE ACONDICIONADO		NATURAL		VENTILADOR		ADECUADA	NO ADECUADA	SI	NO	SI	NO
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO						
SOLIDOS																		
SEMI SOLIDOS																		
LIQUIDOS																		
EMPAQUE																		
ALMACEN DE INSUMOS																		
ALMACEN DE PROD. TERMINADO																		
OTROS																		
Ref. 2.4; 2.5 y 2.6							Ref.						Ref.		Ref. 2.2		Ref. 2.3	

- 146 -

NOTA 6: Para ambientes frescos entre 25°C y 30°C
Aire Acondicionado despues de 30°C

OBSERVACIONES

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Separación entre ellos				
2.7	Los materiales que revisten los techos y/o cielorraos, las paredes y los pisos son de un material que garantiza:				
	- Superficie lisa				
	- Lavable				
	- Sin desprendimiento de partículas				
2.8	Las líneas de servicios pasan a través de las áreas de producción				
	De ser afirmativo están debidamente protegidas (ver cuadro 2)				
	Las líneas de servicios están debidamente identificadas según se indice en la Norma Venezolana COVENIN 253				
	Se lleve un programa de limpieza adecuado y se guarden los registros correspondientes				
2.9	Los terminales están localizados o adosados en las paredes, tabiques o techos				

CAPITULO II LOCALES

CUADRO Nº 2

AREAS	SUPERFICIES LISAS, LAVABLES Y SIN DESPRENDIMIENTO DE PARTICULAS						LINEAS DE SERVICIOS						TERMINALES Y SERVICIOS		DRENAJES				
	PISOS		PAREDES		TECHOS Y/O CIELORASOS		DESCUBIERTAS		PROTEGIDAS		IDENTIFICADAS		ADOSADOS		SUFICIENTE CAPACIDAD		PROTEGIDOS		
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
SOLIDOS																			
SEMISOLIDOS																			
LIQUIDOS																			
EMPAQUE																			
ALMACEN DE INSUMOS																			
ALMACEN DE PRODUCTOS TERMINADOS																			
OTROS																			
	Ref. 2.7						Ref. 2.9						Ref. 2.8		Ref. 2.10				

OBSERVACIONES:

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
2.10	Los drenajes son: - De suficiente capacidad				
	- Están debidamente protegidos				
2.11	Existen sustancias tóxicas, estupefactivas y/o psicotrópicas.				
	En caso afirmativo, están en un área especial y bajo llave,				
2.12	Existen áreas adecuadas para el cambio de vestimenta.				
	Existen baños limpios, bien aireados y con todos los servicios.				
2.13	Existe en la planta un área para inflamables.				
	En caso afirmativo, se encuentra ubicada fuera de la planta y con un acceso independiente				
	Se encuentra edificada con materiales de construcción adecuados				
2.14	Existe en la planta un área destinada para los desperdicios				
	En caso afirmativo, se encuentra ubicada fuera de la área de producción				

CAPITULO III

EQUIPOS

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
3.1	Los equipos son adecuados para el uso a los cuales están destinados en las diferentes áreas:				
	- Sólidos(ver cuadro Nº 3)				
	- Semisólidos(ver cuadro Nº 3)				
	- Líquidos(ver cuadro Nº 3)				
	- Empaque(ver cuadro Nº 3)				
3.2	Los equipos están diseñados e instalados de manera que:				
	- Se facilite su adecuado mantenimiento y limpieza (ver cuadro Nº 3)				
	- Permita el flujo de personal y material(ver cuadro Nº 3)				
	- Se evite la posibilidad de contaminación de los productos que se elaboren(ver cuadro Nº 3)				
3.3	La identificación de los procesos en las áreas mencionadas a continuación(ver cuadro Nº 3), ostentan una etiqueta o tarjeta que contiene la siguiente información:				
	SOLIDOS: - nombre - concentración - forma farmacéutica				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- número de lote				
	- fecha de inicio				
	- fase de elaboración				
	SEMISOLIDOS				
	- nombre				
	- concentración				
	- forma farmacéutica				
	- número de lote				
	- fecha de inicio				
	- fase de elaboración				
	LIQUIDOS:- nombre				
	- concentración				
	- forma farmacéutica				
	- número de lote				
	- fecha de inicio				
	- fase de elaboración				
	EMPAQUE:- nombre				
	- concentración				

CAPITULO III EQUIPOS

CUADRO Nº 3

AREAS	USO ADECUADO		UBICACION ADECUADA						IDENTIFICACION DEL PROCESO														
			FACIL LIM-PIEZA Y MANTENI-MIENTO		FLUJO DE PERSONAL Y MATERIAL		MINIMA CONTAMINA-CION		NOMBRE		CONCEN-TRACION		FORMA FARMA-CEUTICA		FECHA DE INICIO		NUMERO DE LOTE		FASE DE ELABO-RACION		FECHA DE TERMINA-CION		
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
SOLIDOS																							
SEMISO-LIDOS																							
LIQUIDOS																							
EMPAQUE																							
	Ref. 3.1		Ref. 3.2						Ref. 3.3														

OBSERVACIONES:

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- forma farmacéutica				
	- número de lote				
	- fecha de inicio				
	- fecha de terminación				
	- fase de elaboración				
3.4	Existe algún sistema que evita la propagación de polvo en el ambiente en aquellas áreas donde existe la posibilidad de producción de éste				
3.5	Los tanques y utensilios utilizados por la empresa para medir volúmenes están aforados				
	Están certificados los aforamientos				
3.6	Se comprueba periódicamente la exactitud de las balanzas				
	Están certificadas las calibraciones de las balanzas				
3.7	Cada equipo tiene colocado una etiqueta o tarjeta indicando si está limpio y en condiciones de ser utilizado (ver cuadro Nº 4)				

CAPITULO III "EQUIPOS"

CUADRO Nº 4

AREAS	ETIQUETA DE EQUIPO LIMPIO						ETIQUETA DE MANTENIMIENTO ACTUALIZADA			
	ULTIMO PRODUCTO ELABORADO		FECHA Y FIRMA		OPERARIO		FECHA		FIRMA	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
SOLIDOS										
SEMISOLIDOS										
LIQUIDOS										
EMPAQUE										
ALMACEN DE INSUMOS										
ALMACEN DE PRODUCTOS TERMINADOS										
OTROS										
Ref. 3.7										

OBSERVACIONES:

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
3.7	Esta tarjeta indica:				
	- Fecha de cuando fué realizada la limpieza(ver cuadro Nº 4)				
	- Nombre del último producto elaborado (ver cuadro Nº 4)				
	- Nombre del operario que realizó la limpieza(ver cuadro Nº 4)				
	Esta etiqueta o tarjeta se guarda en la historia técnica del siguiente producto a elaborar.				

CAPITULO IV

HIGIENE Y SANEAMIENTO

4.1	El personal tiene el certificado de salud vigente				
4.2	La empresa elabora productos a base de hormonas y/o antibióticos				
	En caso afirmativo, se instituyen los adecuados controles médicos para prevenir los efectos de dichos productos sobre el personal				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
4.3	El personal de producción está libre de lesiones visibles en la piel				
4.4	Existe un local destinado a primeros auxilios equipado con:				
	- Camilla de examen				
	- Mesa para curas y vendajes				
	- Manta's				
	- Cubo para vendas y gases usadas				
	- Termómetro clínico, tensiómetro, botella lava-ojos				
	- Otros: Cinta adhesiva, aspirina, vendajes, ácido bórico, alcohol, pomada para quemaduras, algodón hidrófilo, gases estériles, analgésicos, antiinflamatorios, antihistamínicos, relajantes musculares				
	El personal dispone de uniformes adecuados:				
	- Bata o slick				
	- Gorros				
	- Zapatos				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
4.5	- Anteojos				
	- Tapabocas				
	- Guantes				
	- Máscaras				
	- Otros				
4.6	El nivel de ruido es aceptable por el operario (Interrogar al operario)				
4.7	En el uniforme del personal se observa: - Perfecta condición higiénica				
	- Correcto uso				
4.8	Existe algún mecanismo que impide el acceso libre del personal ajeno a la planta				
	Existen uniformes adecuados para el personal ajeno a la planta				
4.9	Existen instructivos (normas y/o letreros) donde se indique la prohibición de comer, beber y fumar en todas las áreas de producción				
4.10	El personal de inyectables está desprovisto de joyas o bisutería durante las operaciones de preparación y llenado de inyectables.				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	El resto del personal que trabaje en las áreas de producción está desprovisto de joyas o bisutería, que pueden ocasionar accidentes laborales durante el trabajo				
	El personal femenino utilice un maquillaje ligero				
	El personal masculino en caso de tener barba y/o bigotes, éstos están debidamente protegidos				
4.11	Se evita la presencia de roedores, insectos, etc; mediante ductos tapados, ventanas cerradas, desagües cubiertos, ausencia de restos de alimentos, etc.				
4.12	Ver cuadro Nº 5				
4.13	Existe una persona que verifica el cumplimiento del Programa de Saneamiento				
	Se registran por escrito las observaciones				
4.14	Se observe al personal circulando exclusivamente con el uniforme por las áreas de la planta				

CAPITULO IV HIGIENE Y SANEAMIENTO

CUADRO Nº 5

AREAS	LIMPIEZA										
	PISOS	TECHOS Y/O CIELORASOS	PAREDES	SUSTANCIAS EMPLEADAS Y FRECUENCIA	TERMINALES DE SERVICIO	MESONES	EQUIPOS Y UTENSILIOS	LLAVES DE PASO	TUBERIAS	VENTILACION	OTROS
SOLIDOS											
SEMISOLIDOS											
LIQUIDOS											
EMPAQUE											
ALMACENES											
OTROS											

Ref. 4.12

OBSERVACIONES:

CAPITULO V

AREAS DE EMPAQUE

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
5.1	Antes de comenzar el proceso de envasado y empaque se verifica y registra:				
	- La limpieza de la línea				
	- La ausencia de remanentes del último lote de producto envasado y empaquetado				
	- La idoneidad del material				
5.2	Cada lote de producto empaquetado y embalado se mantiene suficientemente separado de los demás a fin de evitar confusiones				
5.3	Dentro del área de empaque están separadas las operaciones de llenado y/o envasado				
	En caso negativo se toman las precauciones pertinentes para que no se contaminen los productos con partículas provenientes del embalaje				
5.4	Las etiquetas y/o estuches llevan impreso además del texto aprobado por la autoridad competente:				
	- Número de lote o número de control				
	- Fecha de elaboración				
	- Fecha de vencimiento				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
5.5	Las cajas colectivas de embalaje lleven los siguientes datos: Nombre completo del producto.				
	- Número de lote o control				
	- Presentación y cantidad de unidades por caja.				
	- Fecha de vencimiento				
5.6	Se deja constancia del material sobrente de las operaciones de empaque.				
	Se deja constancia del material adicional de las operaciones de empaque				
5.7	El material impreso en exceso es destruido				
	Se deja constancia del material destruido				
5.8	Se observa las cajas colectivas de los productos empacados colocadas sobre paletas				

CAPITULO VI

INSUMOS

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
6.1	Cada insumo tiene sus especificaciones escritas sobre las características:				
	- Físicas				
	- Químicas				
	- Biológicas				
6.2	Existe una nota de Recepción para cada entrada de insumo				
	Contiene por lo menos la siguiente información:				
	- Procedencia y proveedor				
	- Número de entrada				
	- Fecha de entrada				
	- Nombre del insumo				
	- Cantidad y número de envases				
- Número de lote del proveedor (materia prima).					
6.3	Los recipientes de insumos: - Se encuentran en buenas condiciones físicas de manera tal que no se afecte la calidad del insumo v/c su función				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	validad en el uso				
	- Están identificados correctamente (nombre completo, grado y tipo en el caso de materia prima)				
	- Nombre del fabricante				
	- Nombre del proveedor				
	- Número de lote(en caso de materia prima)				
6.4	Los insumos dentro del almacén están: - Identificados internamente				
	- Contenidos en recipientes o envases adecuados.				
	- Mantenidos en cuarentena a la espera del juicio de Control de Calidad.				
	- Aprobados con protocolos escritos de Control de Calidad, antes de ser in- troducidos en el ciclo de Producción o expedidos fuera de la empresa				
	- Correctamente almacenados				
6.5	En la orden de compra se exige: - Certificado analítico del fabricante				
	- Nombre del fabricante y proveedor				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Fecha de elaboración y vencimiento				
6.6	El muestreo de los insumos se efectúa: - Después de la recepción de los mismos, una vez cumplidos los requisitos de Recepción.				
	- Bajo la responsabilidad de una persona calificada				
	Se llevan los registros correspondientes				
6.7	Mientras se realizan los análisis, los insumos: - Permanecen en situación de cuarentena				
	- Son identificados con una etiqueta color amarillo que indica su situación de cuarentena u otro mecanismo equivalente (ver Nota 1)				
6.8	Una vez analizada la materia prima si resultara conforme, los recipientes: - Son identificados con una etiqueta color verde que indica aprobado u otro mecanismo equivalente (ver Nota 1)				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	<ul style="list-style-type: none"> - Son reubicadas al almacén de materias primas aprobadas 				
6.9	<p>Una vez analizada la materia prima si no resultara conforme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Son identificados los recipientes con una etiqueta color rojo que indica rechazado (por Control de Calidad) 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Son reubicados en un área delimitada para productos rechazados en espera de su destrucción o devolución al proveedor. 				
6.10	<p>Los insumos necesarios para la producción de un lote una vez pesados y medidos en su recipiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Son reagrupados. 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Identificados. 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Transportados al área de producción ó mantenidos convenientemente identificados y separados del resto de los insumos. 				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
6.11	La empresa utilice el criterio FIFO para la rotación de inventario tanto de materias primas como de productos terminados				
	De no cumplirse este criterio, los casos son debidamente justificados				

CAPITULO VII
PRODUCTOS ESTERILES

7.1	Hay instrucciones escritas sobre: - El comportamiento del personal dentro del área				
	- El número limitado de personal que elabora en la misma				
7.2	Los procedimientos de control, volumen, pesada, apariencia e inspección se realizan fuera del área aséptica.				
	Queda registro escrito de los controles				
7.3	Existen programas de entrenamiento para el personal que interviene en la fabricación de productos estériles.				
	Este programa incluye al personal de mantenimiento.				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
7.4	Las personas que laboran en las áreas de productos estériles son sometidas a control de salud por lo menos dos veces al año, guardando registro de ello.				
	El personal se instruye para que reporte cualquier enfermedad contagiosa (infección o dermatológica).				
7.5	El personal se lava las manos antes de ingresar al área limpia y aséptica.				
	La solución antiséptica que se utiliza es adecuada.				
7.6	El uniforme que se usa en el área aséptica cubre toda la superficie del cuerpo				
	Los uniformes utilizados en el área aséptica no desprenden partículas, son esterilizables por autoclave y son confortables				
7.7	Existe un procedimiento escrito donde se indica que el personal al momento de entrar al compartimiento previo al área aséptica debe porter su uniforme normal de trabajo.				
	Se observa su cumplimiento				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
7.8	Existe un procedimiento escrito donde se indica: - La esterilización previa de los uniformes				
	- El cambio de los mismos cada vez que se ingrese al área.				
7.9	Existe algún procedimiento escrito para la inactivación de los residuos de antibióticos y de organismos vivos de vacunas para tratar los uniformes al ser retirados del área aséptica.				
	El procedimiento utilizado es el mas adecuado, según el caso				
7.10	Están físicamente delimitadas las áreas: - Para la preparación de soluciones inyectables				
	- Para el lavado de los envases y material auxiliar				
	- Para el llenado de líquidos				
	- Para el llenado de viales (no antibióticos).				
	- Para el llenado de viales(antibióticos)				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Para el llenado de soluciones de gran volumen				
7.11	Los materiales con que están construídas las paredes, pisos, techos y/o cielorasos son:				
	- De superficie lisa y uniforme				
	- No permiten el desprendimiento de partículas				
	- Permiten una fácil limpieza				
	- Son resistentes a la acción de los desinfectantes				
7.12	En el área aséptica se observa la ausencia de:				
	- Cornisas				
	- Líneas de servicios (agua, electricidad, gas, otros)				
7.13	En el área aséptica se observa la ausencia de drenajes				
	En caso negativo, están debidamente protegidos				
7.14	El área aséptica esté desprovista de lavaderos.				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
7.15	Existe un programa escrito para la limpieza y desinfección de todas las superficies del área aséptica o limpia que incluye:				
	- Equipos				
	- Paredes				
	- Techos y/o cielorrasos				
7.16	Existe un sistema para el conteo microbiano del área aséptica y limpia				
	Se llevan los registros correspondientes				
7.17	La empresa posee área aséptica				
	En caso afirmativo, el aire del área aséptica corresponde al aire clase 100				
	Se realizan pruebas periódicas de la eficiencia de los filtros instalados.				
	Se llevan los registros correspondientes				
7.18	El aire suministrado al área aséptica genera presión positiva				
	Existe un sistema de señalización de la presión positiva.				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	Existe un indicador de presión instalado en las áreas donde la diferencia de presión es crítica.				
7.19	El acceso al área aséptica se realiza a través de compartimientos anteriores				
	El acceso está restringido al personal que labora en dichas áreas				
	En dichos compartimientos el personal cambia su vestimenta por uniformes especiales.				
7.20	Existe algún sistema que impida abrir la puerta que dá acceso al área aséptica simultáneamente con la puerta del cubículo que comunica con el exterior.				
7.21	Existen intercomunicadores instalados entre el área aséptica y el exterior				
7.22	Se preparan vacunas a base de organismos muertos o extractos de bacterias				
	En caso afirmativo, son llenados bajo condiciones adecuadas				
	Se preparan vacunas a base de organismos vivos o atenuados.				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	En caso afirmativo, son llenados en áreas específicas y en condiciones adecuadas				
7.23	Los materiales e instrumentos introducidos al área aséptica son esterilizados o desinfectados previamente según el caso.				
	Existe un procedimiento escrito donde se indique que todos los materiales e instrumentos deben ser esterilizados previamente.				
7.24	Existe un control escrito o gráfico de la esterilización de los envases que se utilizan en el área aséptica				
7.25	Existe un instructivo sobre la no utilización de los envases primarios esterilizados (no se debe sobrepasar el límite establecido para cada caso)				
7.26	El agua destilada usada diariamente en la fabricación de inyectables es controlada en cuanto a:				
	- Ph.				
	- Conductancia				
	- Materia orgánica (sustancias oxidables)				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Cloruros				
	Se guarden los registro correspondientes				
7.27	Existe un procedimiento de comprobación de la validez del proceso de esterilización:				
	- Biológico				
	- Método químico				
	- Otro				
7.28	Las técnicas de manufactura establecen la temperatura, presión y tiempo de esterilización de cada producto				
7.29	Se guardan los registros de temperatura y tiempo de cada carga del autoclave, en la historia técnica del producto				
	La esterilización del lote de inyectables inspeccionado corresponde a una sola carga del autoclave				
	En caso contrario, existen los registros correspondientes a cada sub-lote esterilizado.				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
7.30	Los equipos de esterilización (autoclave, estufa, etc) son validados por lo menos <u>se</u> <u>mestralmente</u>				
	Se guardan los registros correspondientes				
7.31	Se realiza el ensayo de esterilidad y pirógenos (si procede):				
	- Por carga de autoclave				
	- Por operación de llenado				
	En caso de productos envasados que no van al autoclave se realizan los ensayos de esterilidad y pirógenos (inyectables de <u>vo</u> lúmenes mayores de 10 ml).				
	Se guardan registros de estos ensayos				
7.32	Se guardan los registros correspondientes a cada carga de esterilización de la estufa				
7.33	Existe una antecala al área aséptica donde se colocan los materiales esterilizados antes de ingresar a ella: túnel, sala limpia, equipo de doble puerta, otros.				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
7.34	La estufa de esterilización y el autoclave están provistos de un sistema que limpia su contaminación interior en la etapa de enfriamiento: filtros, válvulas, otros				
	En los procesos de filtración, los filtros utilizados son adecuados y diferentes a los de asbesto				
7.35	El lavado automático de ampollas o viales se realice con: agua, vapor o aire filtrado, agua filtrada, aire filtrado y sin uso de detergente				
7.37	Existe un procedimiento escrito sobre el lavado de los tapones de goma				
7.38	Los gases inertes (CO ₂ y Nitrógeno) que están en contacto con las soluciones estériles son filtrados previamente a su uso por filtros de alta eficiencia				
	Los filtros de alta eficiencia tienen una abertura de poro igual o menor a 0,45 micrones.				
7.39	Existen procedimientos escritos para el lavado de recipientes y utensilios antes de				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	ser usados en la fabricación de productos estériles				
	Los productos oftálmicos son fabricados y llenados bajo condiciones de asepsia				
7.40	Se toman las debidas precauciones de lavado y esterilización de los envases que contienen dichos productos				
7.41	La inspección final de los productos inyectables se hace al 100 %				
	Se realizan pruebas periódicas del agua destilada destinada a la elaboración de productos estériles:				
7.42	- Pruebas físico-químicas				
	- Control microbiológico				
	- Apyrogenicidad				
7.43	El agua usada en la preparación de inyectables es utilizada inmediatamente después de su recolección				
	En caso contrario se toman medidas que garanticen que no habrá contaminación.				

CAPITULO VIII

MANTENIMIENTO Y SERVICIOS

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
8.1	La empresa cuenta con personal para el mantenimiento de equipos, maquinarias y servicios				
8.2	La empresa dispone de un área físicamente delimitada y reservada al taller de mantenimiento				
	El taller de mantenimiento está suficientemente dotado con herramientas e instrumentos necesarios para realizar las diferentes tareas				
8.3	Existen instrucciones precisas, escritas en idioma castellano, sobre el funcionamiento de cada equipo y maquinaria.				
8.4	Existe un programa de mantenimiento preventivo de todos los equipos y maquinarias				
	Se cumple el mantenimiento (registros)				
	En las hojas de control mecánico, se indica: - Fecha de la última revisión				
	- Tipo de trabajo efectuado				
	- Nombre del responsable del departamento				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
8.5	Existe un plan de mantenimiento periódico para los diferentes equipos de tratamiento de agua:				
	- Caldera				
	- Destilador.				
	- Desmineralizador				
	Se lleven los registros correspondientes				
8.6	El desmineralizador y el destilador disponen de un conductímetro que permite controlar la calidad del agua				
	En caso contrario es Control de Calidad quien realiza los ensayos de conductancia específica				
	Se lleven los registros correspondientes				
	Existen especificaciones escritas que establezcan los límites máximos de conductancia				
8.7	Existen depósitos de agua desmineralizada y/o destilada				
	En caso afirmativo son de: acero inoxidable, plástico o vidrio.				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	Los depósitos de agua están limpios y en condiciones higiénicas				
	Se llevan los registros de limpieza.				
8.8	El generador de vapor es sometido a revisiones periódicas por parte de la empresa				
	Se deja registro de las revisiones				
	Es inspeccionado al menos una vez al año por el organismo legal competente				
	Se guardan los certificados de garantía, emitidos por el organismo legal competente				
8.9	Existe un control de mantenimiento periódico para el aire acondicionado				
	Se llevan los registros correspondientes				
8.10	Existe un sistema de purificación que elimina el agua y aceites del aire comprimido previo a su uso en las áreas de producción				
	Se lleva un control periódico de este sistema				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	El aire comprimido suministrado al área óptica es previamente filtrado a través de filtros de alta eficiencia				
8.11	La empresa cumple con los requisitos del Reglamento sobre Prevención de Incendios contenido en el Decreto Nº 2195				
	- Equipos de detección de incendio: Detectores de humo				
	Sistemas de alarma				
	- Equipos de extinción de incendios: Extintores portátiles al Jfa				
	Mangueras y bomba				
	- Instrucciones en español sobre ope- raciones, mantenimiento y uso de los sistemas de detección y equipo de extinción de incendios				
	- Instrucciones fijadas en lugares vi- sibles				
	- Puertas de emergencia o medios de es- cape				
- Escaleras de emergencia: Señalizadas					

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	Iluminadas				
	Libres de obstáculos				
	Herrajes apropiados				
	Material resistente al fuego				
8.12	Cada equipo tiene colocado una etiqueta o tarjeta indicando cuando fué revisado desde el punto de vista mecánico				
8.13	La planta se observa sin daños aparentes				

CAPITULO IX
CONTROL DE CALIDAD

9.1	La empresa cuenta con una organización propia de Control de Calidad				
9.2	Todos los ensayos son realizados por la propia empresa				
	En caso negativo: - La empresa se sirve de una organización externa de Control de Calidad para ciertos ensayos				
	- Las técnicas de control y de toma de muestras de insumos, productos en proceso y terminados son redacta-				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	das y suministradas por la empresa al laboratorio controlador				
	- El laboratorio externo de Control de Calidad esté aprobado por COVENIN				
9.3	El organigrama de Control de Calidad demuestra la autonomía del Gerente de Control de Calidad				
	Control de Calidad reporta a una persona independiente de la producción				
	Control de Calidad es quien aprueba y rechaza todos los insumos, productos en proceso y terminados				
	Cuando se presenten desviaciones de los controles que pueden ser corregidos, es Control de Calidad quien toma la decisión desde el punto de vista técnico				
	Se lleva registro de los reportes con anomalías				
9.4	El laboratorio de Control de Calidad dispone de un área separada del área de Producción				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	Está separado físicamente en:				
	- Área físico-química				
	- Área microbiológica				
	- Área biológica				
9.5	Existen instrucciones escritas en español y bien definidas de los controles de tipo físico-químico, microbiológico y/o biológico de:				
	- Materia Prima				
	- Material de Empaque				
	- Producto en proceso (si procede)				
	- Producto terminado				
	Las técnicas de control y de toma de muestras de insumos productos en proceso y terminados, son redactadas y administradas por Control de Calidad				
9.6	Existen, como mínimo, instrucciones escritas sobre los siguientes procedimientos:				
	- Control de esterilidad ambiental de la sala de inyectables				
	- Política de destrucción de productos				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
9.6	- Programa de calibración de los aparatos				
	- Devoluciones del mercado de los productos terminados (recomendaciones)				
	- Seguridad en el laboratorio de Control de Calidad				
	- Política para los ensayos de estabilidad				
	- Estandares de referencia				
	- Envío de muestras a laboratorios externos				
	- Compras de materias primas				
	- Condiciones de almacenamiento y manipulación de materias primas				
	- Lista actualizada de proveedores aprobados				
	- Preparación de soluciones reactivas				
9.7	Existen instrucciones escritas sobre el muestreo de insumos que incluye:				
	- Condiciones del muestreo				
	- Condiciones de remuestreo				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Técnicas de la toma de muestras				
	- Magnitud de la muestra				
	Control de Calidad es quien realiza el muestreo				
9.8	Existen instrucciones escritas sobre el muestreo de productos en proceso que incluye: - Condiciones del muestreo				
	- Técnicas de la toma de muestras				
	- Magnitud de la muestra				
	- Condiciones de remuestreo				
	Control de Calidad es quien realiza el muestreo				
9.9	Existen instrucciones sobre el muestreo de productos terminados que incluye: - Toma de muestras al comienzo, mitad y final de la operación				
	- Magnitud de la muestra				
	Control de Calidad es quien realiza el muestreo				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
9.10	Control de Calidad conserve muestras de materias primas y productos terminados en cantidad suficiente				
	Existe un espacio destinado para la <u>reten</u> ción de materias primas y productos terminados en condiciones adecuadas				
	Las contramuestras cumplen con el tiempo establecido del período de retención				
9.11	Control de Calidad lleva los registros de todas las operaciones de análisis: Libros y/o boletines:				
	- Materia prima				
	- Material de empaque				
	- Productos de proceso				
	- Productos terminados				
	- Estabilidad				
9.12	Es Control de Calidad quien guarda las etiquetas de aprobado, rechazado y cuare <u>n</u> tena				
9.13	Existen instrucciones escritas sobre el manejo y calibración de cada uno de los				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	equipos de precisión				
9.14	Existe una política de la empresa sobre la aceptación o rechazo de los productos devueltos				
	Antes de una recuperación se realizan estrictos controles a fin de garantizar la integridad de la fórmula				
	En caso necesario, se corrige la fecha de vencimiento del lote				
9.15	Compras posee especificaciones detalladas de cada insumo suministrado por Control de Calidad				
9.16	Existe una lista de proveedores aprobados por la empresa				
	Compras posee una copia de esta lista				
9.17	Se guardan registros referentes al reanálisis de las materias primas				
	Se comprueba a nivel de almacén la vigencia de la fecha de validez de control de las materias primas				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
9.18	Existen normas relativas a: - Aceptación				
	- Condiciones de almacenamiento				
	- Entrega de las materias primas y material de acondicionamiento que eviten todas posibilidad de error				
	El jefe del almacén tiene copias de estas normas				
9.19	Existen normas relativas a: - Aceptación				
	- Condiciones de almacenamiento				
	- Entrega de los productos en proceso / productos terminados que eviten toda posibilidad de error				
	Las personas involucradas en estos procedimientos tienen copias de estas normas (jefe de almacén, jefe de producción y jefe de empaque)				
9.20	La fidelidad de todos los instrumentos de medición son comprobadas periódicamente por:				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- La empresa y/o servicio externo				
	- Metrología				
	Se llevan los registros correspondientes				
9.21	Existen registros de los controles físico-químicos y microbiológicos de los diferentes tipos de agua de la planta:				
	- Agua potable				
	- Agua desmineralizada				
	- Agua destilada				
9.22	Control de Calidad dispone de los siguientes documentos:				
	- Especificaciones de insumos				
	- Especificaciones de productos terminados				
	- Boletín de análisis de insumos				
	- Boletín de análisis de productos terminados				
	- Método analítico para cada insumo y producto terminado				
	- Registro para pruebas de estabilidad				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Etiqueta para señalar la situación de cuarentena, aprobado, rechazado				
9.23	En la empresa está implementado un sistema de auto-inspección				
	Control de Calidad guarda los reportes de las auto-inspecciones				
	Se sigue el siguiente circuito: Gerencia General, Dirección Técnica y/o Gerencia de Planta, Jefe del Departamento inspeccionado y Departamento de Control de Calidad				

CAPITULO X

PROCEDIMIENTOS DOCUMENTACION E INFORMACION

10.1	La empresa dispone por lo menos de los siguientes textos de consulta:				
	- Farmacopea Venezolana				
	- Index Merck				
	- Farmacopea Americana (última edición)				
	- NF (última edición)				
	- SP (última edición)				
	- Farmacopea Europea(última edición)				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Remington (última edición)				
10.2	Para todos y cada uno de los productos existe una fórmula maestra que contiene al menos la información siguiente:				
	- Nombre completo y código del producto				
	- Fecha de emisión				
	- Número de la fórmula maestra				
	- Período de validez de la fórmula				
	- Formulación unitaria				
	- Formulación industrial				
	- Descripción cualitativa y cuantitativa de los componentes				
	- Código o referencia de la materia prima				
	- Sobredosis				
	- Nombre y cargo de las personas responsables de la vigencia de la fórmula				
- Persona de relación a la fórmula de sustitución por vida					
- Número de registro sanitario					

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
10.3	<p>La empresa posee un formulario para la orden de Producción o cualquier otra forma cuya información mínima sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre completo y código del producto 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Número del lote 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Volumen o cantidad a granel (teórico) 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Fecha de emisión 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Número de la fórmula maestra a la cual corresponde 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Fórmula cualitativa y cuantitativa 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Número de código de los insumos 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Número de control de cada insumo 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Firma del Gerente de Producción 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Firma de la persona que ha despachado los insumos y de la que los ha <u>verificado</u>. 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Firma de la persona que ha recibido los insumos 				
<ul style="list-style-type: none"> - Rendimiento a granel 					

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Observaciones				
10.4	La empresa posee un formulario de Orden de Empaque cuya información mínima sea:				
	- Nombre completo y código del producto				
	- Número del lote				
	- Unidades de la presentación de la forma farmacéutica				
	- Fecha de emisión				
	- Fecha de iniciación				
	- Fecha de terminación				
	- Fecha de vencimiento para cada lote asignado por Control de Calidad				
	- Número de la fórmula maestra a la cual corresponde				
	- Código y descripción de cada material de empaque				
- Número de control de cada material de empaque					
- Cantidad de los materiales de empaque					
- Firma de la persona responsable de la operación de empaque					

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Firma de la persona que ha despachado los materiales de empaque y de quien los ha verificado				
	- Firma de la persona que ha recibido el material de empaque				
	- Rendimiento de la operación de empaque				
	- Observaciones				
10.5	<p>La empresa posee etiquetas para identificar las materias primas despachadas por el almacén. Ellas suministran al menos, la siguiente información:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre completo y código de la materia prima 				
	- Número de control asignado por la empresa.				
	- Fecha de despacho				
	- Nombre del producto en el que será usado				
	- Número del lote del producto				
	- Cantidad expresada en unidades del				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	sistema métrico decimal				
	- Firma de la persona que ha pesado o medido la materia prima				
	- Firma de la persona que ha verificado la cantidad				
	- Número de recipientes en el cual fue despachado la materia prima				
10.6	<p>Cada producto (por forma farmacéutica) tiene un método de fabricación registrado en un formulario o tarjeta de manufactura el cual contiene al menos la información siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre completo y código del producto - Fecha de emisión - Fecha de iniciación - Fecha de terminación - Número de lista - Volumen a granel - Nombre y cargo de la persona responsable de la vigencia de la fórmula 				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
10.6	- Advertencias en el manejo de algunos insumos				
	- Descripción detallada de cada una de las fases de producción y de los equipos usados				
	- Observaciones especiales hechas durante la fabricación				
	- Firma de la persona responsable que ejecuta la operación de producción y el responsable de verificar la concordancia de las instrucciones				
	- Registro de los resultados analíticos correspondientes a los controles en proceso				
	- Nombre del responsable de la emisión de la tarjeta				
	- Nombre de quien verificó la tarjeta				
	- Fecha y firma del Gerente de Producción				
	- Aprobación final del producto por Control de Calidad				

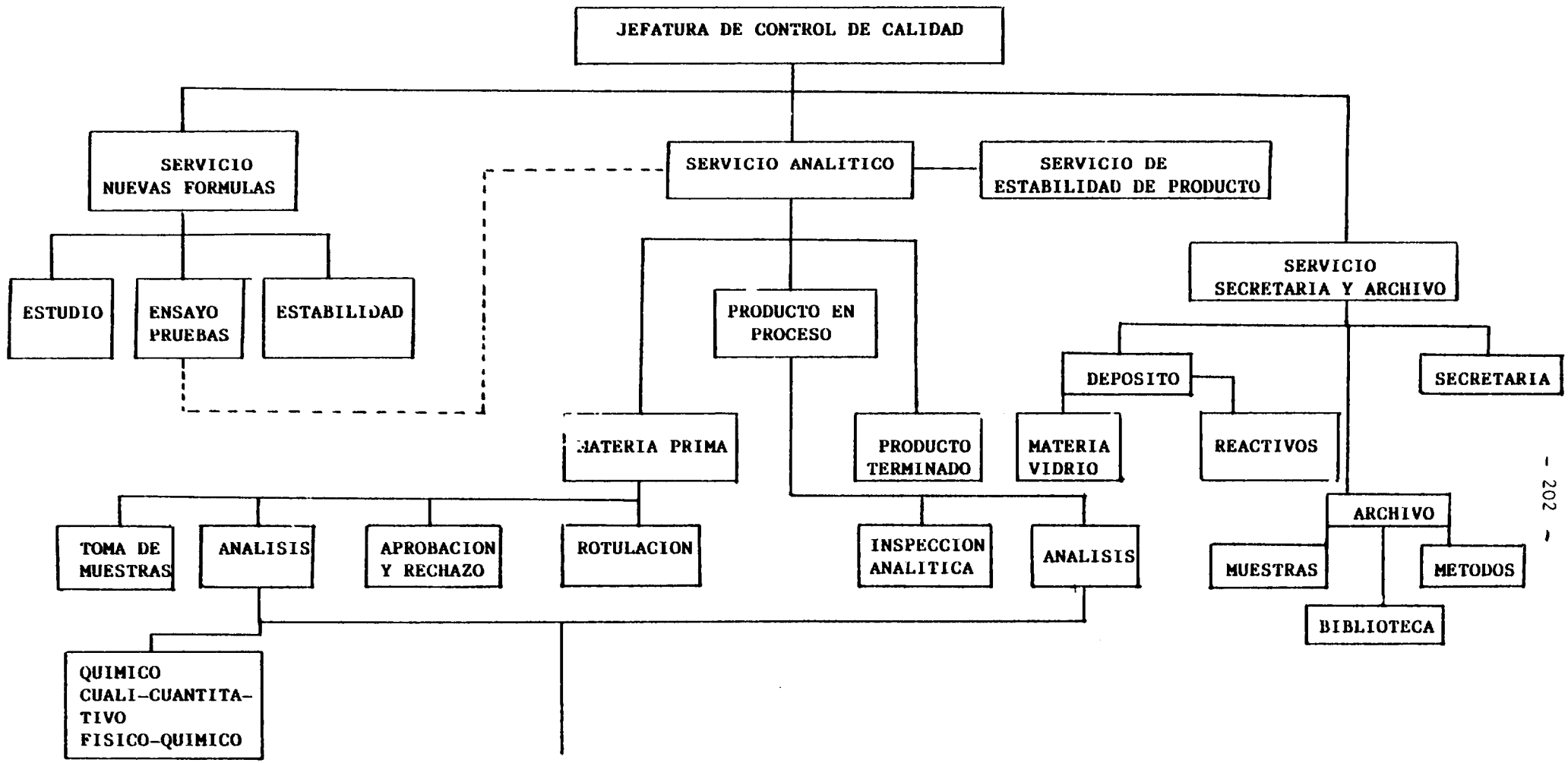
REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
10.7	Existe información sobre el rendimiento de cada lote, la cual contiene por lo menos: <ul style="list-style-type: none"> - Nombre completo y código del producto 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Número de lote 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Fecha de iniciación 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Fecha de terminación 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Rendimiento teórico a granel 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Rendimiento real a granel 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Rendimiento final 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Firma del operador responsable de cada fase - Observaciones (sobre las desviaciones si las hubiera) 				
10.8	Producción lleva los registros correspondientes a cada lote, señalando: <ul style="list-style-type: none"> - Fecha de emisión de las ordenes de producción y empaque 				
	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre completo del producto y código 				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	- Número de lote				
	- Volumen a granel				
	- Presentación en empaques unitarios				
	- Número de las ordenes de producción y de empaque				
10.9	Todos los documentos y registros correspondientes a un lote se archivan por un espacio no menor de un año después de su fecha de vencimiento				
10.10	Existen procedimientos escritos sobre las precauciones a tomarse en el manejo de antibióticos				
	El personal está suficientemente entrenado sobre las precauciones que deben tomarse en el manejo de antibióticos (Programas de formación del personal)				
10.11	Existen procedimientos escritos sobre las precauciones a tomarse en el manejo de sustancias hormonales				
	El personal está suficientemente entrenado sobre las precauciones a tomarse en el ma-				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
10.11	nejo de sustancias hormonales (Programa de formación del personal)				
10.12	Existen procedimientos escritos para la limpieza, extracción del aire de las áreas de elaboración y limpieza o destrucción (según sea el caso) de los filtros y ropa que han estado en contacto con hormonas				
10.13	Existen procedimientos escritos para los procesos de empaque				
	Control de Calidad verifica la conformidad de cada material de empaque antes y después de su utilización en los procesos de empaque (forma de control). (ver historia técnica del producto).				
10.14	La empresa tiene procedimientos escritos para la limpieza de:				
	- Equipos				
	- Utensilios				
	- Areas				
	- Sistemas de ventilación que han estado en contacto con sustancias al-				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	tamente activos (antibióticos, sustancias hormonales)				
10.15	Las hojas de entrega de un lote terminado están firmadas por Control de Calidad (ver historia técnica del producto)				
10.16	La empresa farmacéutica tiene productos de un mismo principio activo pero diferentes concentraciones				
	En caso afirmativo, se diferencian con: - Punzones - Colores				
	La empresa tiene productos en forma de cápsulas				
	En caso afirmativo, todas las cápsulas tienen colores o juego de colores diferentes				
10.17	Existen cápsulas de un mismo principio activo pero concentraciones diferentes				
	En caso afirmativo, se diferencian por: - Diferentes colores - Diferentes tamaños				
10.18	La empresa posee un sistema que permite seguir el destino de un lote de un pro-				

REF	PREGUNTAS	SI	NO	NO PROCEDE	OBSERVACIONES
	ducto determinado en caso necesario				
10.19	Las técnicas de fabricación y todos los documentos que maneja el personal están redactados en idioma español				
	La empresa se sirve de una organización externa para la fabricación de aquellos productos que no pueden ser fabricados por ella misma				
10.20	En caso afirmativo, la fabricación por terceros está realizada por una empresa que cumple con las buenas prácticas de fabricación				
	Las operaciones están realizadas según procedimientos escritos donde se indican las exigencias a cumplir				
	Producción, lleva los registros de peso y volumen de cada lote de producto elaborado.				
10.21	Estos registros son verificados por Control de Calidad				



DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

TABLETAS EN PROCESO

Nombre: _____ Lote: _____

Peso Teórico de 10 Tabletas: _____ Limites de Peso 10 Tabletas: _____

Tamaño de la Muestra: _____ Dimensiones de 1 Tableta: _____

H O R A

MUESTRA 1	1	2	3	4	5	6
Peso						
Apariencia						
Dureza						
Desintegración						
Friabilidad						
MUESTRA 2						
Peso						
Apariencia						
Dureza						
Desintegración						
Friabilidad						
MUESTRA 3						
Peso						
Apariencia						
Dureza						
Desintegración						
Friabilidad						

Elaborado por: _____

Supervisado por: _____

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS
SECCION DE PRODUCCION

Orden de Envase No. _____ Servicio: _____

Nombre del Producto: _____

No. de lote: _____ Tamaño del Lote: _____

Cantidad Programada: _____

Fecha Programada para la Elaboración: _____

Inicio: _____ Terminó: _____

Presentación de la Fórmula: _____

Observaciones: _____

Entrego: _____ Recibio: _____

Fecha: _____ Fecha: _____

POLVO EN PROCESO

NOMBRE: _____ LOTE: _____

CONTENIDO: _____ PESO DEL ENVASE LLENO: _____
(TEORICO)

FECHA: _____

HORA

MUESTRA I	HORA					
	1	2	3	4	5	6
APARIENCIA DEL POLVO						
PESO						
ENVASE E IMPRESION						
MUESTRA II						
APARIENCIA DEL POLVO						
PESO						
ENVASE E IMPRESION						
MUESTRA III						
APARIENCIA DEL POLVO						
PESO						
ENVASE E IMPRESION						
MUESTRA IV						
APARIENCIA DEL POLVO						
PESO						
ENVASE E IMPRESION						

ELABORADO POR: _____

SUPERVISADO POR: _____

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS

LABORATORIO DE CONTROL DE
CALIDAD

- 206 -

POMADA EN PROCESO

NOMBRE: _____ LOTE: _____

CONTENIDO: _____ FECHA: _____

PESO TEORICO DE 1 TUBO LLENO: _____ LIMITES DE PESO: _____

HORA

MUESTRA I	HORA					
	1	2	3	4	5	6
PESO						
APARIENCIA						
ENVASE E IMPRESION						
CIERRE DEL TUBO						
MUESTRA II						
PESO						
APARIENCIA						
ENVASE E IMPRESION						
CIERRE DEL TUBO						
MUESTRA III						
PESO						
APARIENCIA						
ENVASE E IMPRESION						
CIERRE DEL TUBO						
MUESTRA IV						
PESO						
APARIENCIA						
ENVASE E IMPRESION						
CIERRE DEL TUBO						

ELABORADO POR: _____

SUPERVISADO POR: _____

CAPSULAS EN PROCESO

Nombre: _____ Lote: _____

Peso Teórico de 10 Cáp. _____ Límites de Peso para 10 Cáp. _____

Tamaño de la muestra: _____ Color de la Cápsula: _____

Fecha: _____ No. de la Cápsula: _____

H O R A

MUESTRA 1	1	2	3	4	5	6
-----------	---	---	---	---	---	---

Peso

Desintegración

MUESTRA 2

Peso

Desintegración

MUESTRA 3

Peso

Desintegración

Elaborado por: _____

Supervisado por: _____

LIQUIDOS EN PROCESO

Nombre: _____

Lote: _____

Presentación: _____

Fecha: _____

H O R A

MUESTRA 1	1	2	3	4	5	6
-----------	---	---	---	---	---	---

Apariencia del Contenido

Volumen

Envase - Tapa

Etiqueta

MUESTRA 2

Apariencia del Contenido

Volumen

Envase - Tapa

Etiqueta

MUESTRA 3

Apariencia del Contenido

Volumen

Envase - Tapa

Etiqueta

MUESTRA 4

Apariencia del Contenido

Volumen

Envase - Tapa

Etiqueta

Elaborado por: _____

Supervisado por: _____

SECCION _____

CONTROL DE ENVASE

Nombre del Producto _____ Presentación _____

No. de Lote _____ Fecha _____ Coordinador _____

No. de Personas en la Linea de Trabajo _____ No. de Personas de la Sección _____

Presentes _____ Ausentes _____

Observaciones Sobre la Asistencia _____

Actividad Realizada _____

HORAS DE TRABAJO:

Mañana: Inicio _____ a.m. Terminó _____ a.m. Reinicio _____ a.m. Terminó _____ a.m.

Tarde: Inicio _____ p.m. Terminó _____ p.m.

TOTAL _____ HORAS

Rendimiento: _____

Observaciones Generales del día _____

Coordinador

Vo. Bo. Supervisor

CONTROL DE ENVASE DE COMPRIMIDOS Y CAPSULAS

Nombre: _____ Lote: _____

Tipo de Envase: _____ Capacidad: _____

Color: _____ Tapa: _____ Contenido del Envase: _____

Peso del Contenido: _____ Limites del Peso del
Contenido _____

H O R A

MUESTRA 1	1	2	3	4	5	6
-----------	---	---	---	---	---	---

Peso del Contenido _____

Envase - Tapa _____

Etiqueta _____

MUESTRA 2

Peso del Contenido _____

Envase - Tapa _____

Etiqueta _____

MUESTRA 3

Peso del Contenido _____

Envase - Tapa _____

Etiqueta _____

Elaborado por: _____

Supervisado por: _____

Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas
SECCION DE PRODUCCION

Certificado de Análisis No. _____

Nombre del producto: _____

Fecha de elaboración: _____

Fecha de vencimiento: _____

Lote No. _____

Sustancia analizada _____

Valor declarado _____

Valor encontrada _____

Observaciones: _____

Apuntado en el Libro _____ Pág. _____ Fecha _____

Firma

Recibido por



DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

RECEPCION Y MUESTREO DE MATERIA PRIMA

Nombre de la Materia Prima: _____

Proveedor o Fabricante: _____

No. de Factura: _____ Orden de Compra: _____

Pedido de Importación: _____

Empresa Transportadora: _____

Cantidad Total Requerida: _____ Recibida: _____

No. de Envases: _____ Peso Bruto del Envase: _____

Peso Neto: _____ Otra Tipo de Envase: _____
(Peso Cantidad)

Receptor: _____ Entrega de la Planilla al Lab. de Control _____

Fecha: _____

No. de Lote	No. de Envase	Por Lote	No. de Control Correp. al Lote	Fecha de Manufactura	Fecha de Vencimiento

Fecha de Recepción: _____

No. de Muestras Tomadas: _____

Responsable del Muestro: _____

Llenar por el Receptor

Sólo Deberá ser Llenado por el Laboratorio de Control

APROBADO PARA ENVASE

Producto _____

Lote _____

Firma _____ Fecha _____

RECHAZADO PARA LLENADO

Producto _____

Lote _____

Fecha Firma _____

APROBADO

MATERIAL _____

CODIGO _____ N.º CONTROL DE ANALISIS _____

PROVEEDOR _____

LOTE _____ O. C. _____ P. I. _____ EACT. _____

FECHA _____ FIRMA _____

GARANTIA DE CALIDAD
MATERIALES DE ACABADO

RECHAZADO

Material _____

Control de Análisis _____

Fecha _____ Firma _____

GARANTIA DE CALIDAD

APROBADO

GARANTIA DE CALIDAD

MARCA _____
CODIGO _____ CONTROL DE ENVASE _____
LOTE _____ ENVASE _____
PROVEEDOR _____
O.C. _____ FACTURA _____
PESO NETO _____ PESO BRUTO _____
FECHA _____ FIRMA _____

APROBADO

GARANTIA DE CALIDAD

MARCA _____
CODIGO _____ CONTROL DE ENVASE _____
LOTE _____ ENVASE _____
PROVEEDOR _____
O.C. _____ FACTURA _____
PESO NETO _____ PESO BRUTO _____
FECHA _____ FIRMA _____

Fecha de Expedición: _____

Fecha de Rechequeo: _____

Nombre: _____

Control _____

**EN
ESPERA
DE
ANALISIS**

APROBADO

MATERIAL: _____
CODIGO: _____ CONTROL DE ANALISIS: _____
LOTE: _____ ENVAS: _____
PROVEEDOR: _____
O.C.: _____ PLANTILLA: _____ FACTUR: _____
PESO NETO: _____ PESO BRUTO: _____
FECHA: _____ FIRMA: _____

Fecha de Expedición: _____

Fecha de Rechequeo: _____

**GARANTIA DE
CALIDAD**

EQUIPO

LIMPIO

PREPARACION ANTERIOR _____

FECHA _____

FIRMA _____

CUARENTENA

Material

Fecha

Firma

GARANTÍA DE CALIDAD

HOJA DE TRABAJO

CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO

DE _____

Rp _____

ESPECIFICACION	PROCEDENCIA	LOTE	Nº DE C CONCENTRACION	CANTIDAD USADA
CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO				
TALCO				
ALMIDON DE MAIZ				

PROCEDIMIENTO:

- 1.- Se pesan los ingredientes
- 2.- Lubricar los componentes (1 parte de almidón, 1 parte de clordiazepoxido y una parte de talco, mezclar por 5' hacer esta operación + 6 - 4 veces, hasta terminar los componentes, mezclar por 30'.

3.- Tomar muestras para el análisis

4.- Cápsular: Se cápsula en las cápsulas Nº _____ color _____

Peso de una Cápsula vacía _____

Peso neto de una cápsula llena _____

Limite máximo 5% _____

Limite mínimo 5% _____

Se capsuló en la máquina capsuladora _____

Disco _____ Velocidad _____

Operario _____

Tiempo de cápsulado por día _____

Total de tiempo _____

OBSERVACIONES SOBRE LA PRODUCCION Y CAPSULADO _____

ENVASE:

Se envase en frascos de _____ color _____

Rendimiento por lote _____

Rendimiento total _____

Encargado del envase _____

Enviado a farmacia _____

OBSERVACIONES GENERALES _____

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS
SECCION DE PRODUCCION

Entrega a Envase No. _____ Servicio: _____

Nombre del Producto _____

No. de lote: _____ Peso Neto: _____ Volumen Neto: _____

Certificado de Análisis No. _____

Rendimiento Teórico: _____

Entrego: _____ Recibio: _____

Fecha: _____ Fecha: _____

Departamento de Elaboraciones Farmacéuticas
SECCION DE PRODUCCION

Solicitud de Análisis No. _____

Nombre del producto: _____

Fecha de elaboración: _____

Fecha de vencimiento: _____

Lote No. _____

Cantidad de muestra _____

Análisis solicitado _____

Valor declarado teórico _____

Observaciones: _____

Entregado por:

Recibido por:

Fecha: _____

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS
LABORATORIO DE CONTROL DE
CALIDAD.

CONTROL DE ENVASES Y TAPAS.

FABRICANTE: =====	NR DE CONTROL: =====
ORDEN DE COMPRA: =====	PEDIDO DE IMPORTACION: =====
FACTURA: =====	CANTIDAD REQUERIDA: =====
CANTIDAD RECIBIDA: =====	FECHA RECEPCION: =====
TIPO DE ENVASE: =====	COLOR: =====
CAPACIDAD Y TAMAÑO: =====	TAMAÑO DE LA TAPA: =====
QUELLO: =====	TIPO DE TAPA: =====
INSPECTOR: =====	FECHA DE LA INSPECCION: =====

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES
FARMACEUTICAS
LABORATORIO DE CONTROL DE
CALIDAD

TAMAÑO DE LA MUESTRA: _____

DEFECTOS CRITICOS
AQL (0.40)

CANTIDAD
DEFECTUOSA.

NO 1) PRESENCIA DE OTROS PRODUCTOS DIFERENTES AL LOTE QUE SE TRABAJA.	
NO 2) ENVASE QUE NO CORRESPONDE.	
NO 3) RECIPIENTES VACIOS.	
NO 4) PRESENCIAS DE MATERIAS O SUSTANCIAS EXTRAÑAS. DENTRO O FUERA DEL PRODUCTO.	
NO 5) ENVASES ROTOS.	
NO 6) FALTA DE ETIQUETA O IMPRESION	
NO 7) OTROS.	

DEFECTOS MAYORES
AQL (2.5.)

NO 1) CONTENIDOS FUERA DE LOS LIMITES.	
NO 2) FDS. SUCIOS	
NO 3) TAPAS FLOJAS	
NO 4) BLISTER ROTO	
NO 5) IMPRESION ILEGIBLE	
NO 6) ENVASES ASTILLADOS	
NO 7) ENVASES ABOLLADOS	
NO 8) OTROS	

DEFECTOS MENORES
AQL (6.5.)

NO 1) IMPRESION CORREGIDA PERO LEGIBLE	
NO 2) ETIQUETAS TORCIDAS	
NO 3) EXCESO DE GOMA	
NO 4) OTROS	

RESULTADO: _____ FECHA: _____

SUPERVISADO: _____

MATERIA PRIMA :-: REPORTE DE CONTROL

Nombre de la materia prima: _____

Procedencia: _____

Nº. de control: _____ Lote: _____

Tipo de Análisis: _____

Método de Análisis (Bibliografía): _____

Fecha: _____

R E S U L T A D O

Aspecto de la muestra

Color _____ Olor _____ Sabor _____

PH _____ Humedad _____ Punto de fusión _____

Densidad _____ Viscosidad _____

Solubilidad _____ Agua _____ Alcohol _____ Eter _____

Cloroformo _____ Acido minerales _____ Alcalis _____

Otros Solventes _____

Identificación _____

Pureza _____

Análisis Cuantitativo _____

Resultado _____

Observaciones _____

METODO DE ANALISIS DE PRODUCTOS

Nombre del producto _____

Método de Análisis (Bibliografía): _____

Sustancia a Analizar: _____

Descripción: _____

Pruebas de Identificación: _____

Análisis Cuantitativo: _____

Observaciones

PRODUCTO TERMINADO :-: REPORTE DE CONTROL

Nombre del producto _____
Solicitud de Análisis _____ Fecha _____
No. de Lote _____
Fecha de Elaboración _____
Fecha de Vencimiento _____
Cantidad de Muestra _____
Análisis Solicitado _____

R E S U L T A D O

Aspecto de la muestra _____

Color _____ Olor _____ Sabor _____

PH _____ Humedad _____ Densidad _____

Análisis Cuantitativo _____

Resultado _____

Observaciones _____

PROTOCOLO ANALITICO DEL AGUA

Procedencia:
Tipo de agua:
Muestra tomada por:
Volumen de la muestra:
El agua se destina a:
Fecha del análisis:
Analista:

RESULTADO ANALITICO:

P. H.: Cloruros:
Sulfatos: Amonio:
Calcio: Metales pesados:

Sustancias oxidables:

Sólidos totales:

Conductividad:

De acuerdo al uso destinado: APROBADO RECHAZADO

OBSERVACIONES:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Firma del Analista

Firma del Jefe de Control de Calidad

.....

Norma Venezolana COVENIN



1000-76

**Manual para Evaluación del Sistema de Control
de Calidad de Empresas.**

C O U
65. 015:
658.562.15 (03)

COVENIN
1000-76

NORMA VENEZOLANA
MANUAL PARA EVALUACION DEL SISTEMA
DE CONTROL DE CALIDAD DE EMPRESAS

PROLOGO

La presente norma fue aprobada por la Comisión Venezolana de Normas Industriales COVENIN, en su reunión ordinaria N° 16 - del 24-2-76.

En su elaboración han colaborado el Dr. Alfredo Brisac Experto de las Naciones Unidas en Control de Calidad, así como los Ingenieros Iván Krstonosic y Antonio Kairuz de la Dirección - de Normalización y Certificación de la Calidad.

Ha sido el resultado de la aplicación del Manual de Evalua--ción de Empresas, durante dos años y medio, en las activida--des relativas a la evaluación de empresas solicitantes o po--seedoras de autorizaciones para el uso de Marcas NORVEN, así como también para las Evaluaciones de Sistemas de Control de Calidad a Empresas de toda índole.

Las evaluaciones efectuadas en el lapso citado, permitieron comprobar las ventajas de la aplicación de dicho manual. En virtud de lo cual, la Comisión Venezolana de Normas Indus---triales, a objeto de que sea utilizada también como instru--mento de auto-evaluación de los sistemas de control de cali--dad en las empresas que operen en Venezuela, decidió aprobaglo como Norma COVENIN.

INDICE

	<u>Página</u>
1.- INTRODUCCION	238
2.- ALCANCE	239
3.- SISTEMA DE EVALUACION	240
4.- INSTRUCCIONES PARA LLENAR LA FICHA DE EVALUACION	243
CAPITULO I	246
LA ORGANIZACION DE LA CALIDAD EN LA EMPRESA	246
1.- Funciones y Responsabilidades, Organigrama	246
2.- Autoridad y Autonomía	246
3.- Procedimientos Escritos	247
4.- Certificación de Calidad	248
CAPITULO II	249
CONTROL DE RECEPCION	249
1.- Inspección de Recepción	249
2.- Control de Materiales o Produc <u>t</u> tos	249
3.- Identificación y Registros	250

	<u>Página</u>
4.- Disposición del Material y Producto no Conforme.	250
CAPITULO III	252
CONTROL EN PROCESO Y PRODUCTO FINAL	252
1.- Inspección del proceso	252
2.- Inspección final y ensayos	252
3.- Identificación y registros	253
4.- Medios y Equipos de inspección	254
5.- Calibración y revisión periódica de los medios y equipos de inspección	254
CAPITULO IV	255
DISPOSICION DE MATERIALES O PRODUCTOS DEFECTUOSOS.	255
1.- Identificación y registros	255
2.- Autoridad para la revisión	255
3.- Acciones correctivas	256

	<u>Página</u>
CAPITULO V	257
LABORATORIO DE MATERIALES Y PROCESO	257
1.- Especificaciones y métodos	257
2.- Capacidad y equipo	257
3.- Calibración periodica de elementos	258
4.- Identificación y registros	258
CAPITULO VI	259
LABORATORIOS DE METROLOGIA	259
1.- Especificaciones y métodos	259
2.- Capacidad y equipos	259
3.- Calibración de elementos y patrones	260
4.- Identificación y registros	260
CAPITULO VII	261
FABRICACION	261
1.- Procesos	261

	<u>Páginas</u>
2.- Máquinas	261
3.- Utiles y Herramientas	261
CAPITULO VIII	263
PERSONAL	263
1.- Selección •	263
2.- Formación	263
3.- Motivación	263
CAPITULO IX	265
ALMACENES	265
1.- Locales	265
2.- Medios de manutención	265
3.- Identificación de productos	266
4.- Rotación y control de almacenes	266
5.- Envios	266
CAPITULO X	268
LOCAL	268
1.- Limpieza y Mantenimiento	268
2.- Acondicionamiento	268
3.- Capacidad y Distribución	269

NORMA VENEZOLANA
MANUAL PARA EVALUACION DEL SISTEMA
DE CONTROL DE CALIDAD DE EMPRESAS

COVENIN
1000-76

1.- INTRODUCCION

Esta norma define el método práctico para la evaluación cuantitativa de los Sistemas de Control de Calidad en la generalidad de las empresas manufactureras; permite obtener un perfil de la empresa, determinando las posibles deficiencias en el Control de la Calidad, y señalando al mismo tiempo las partes que deben mejorarse para lograr la optimización del Sistema.

La presente norma está basada en el Manual para Evaluación y Calificación de Empresas y Recomendaciones sobre Control para Proveedores editados por la Asociación Española para el Control de la Calidad.

2.- ALCANCE

Esta norma contempla el método cuantitativo para determinar la capacidad de una empresa para fabricar en forma constante, productos de una calidad definida mediante el análisis y - calificación de los siguientes factores:

- Instalaciones, equipos y medios de producción
- Competencia del personal
- Organización de la Calidad en la empresa

3.- SISTEMA DE EVALUACION

Se explica seguidamente la forma en que habrán de valorarse los Principios Básicos de los diferentes conceptos de cada punto, así como la influencia negativa que sobre esos principios, tendrán los correspondientes Deméritos, en caso de presentarse.

3.1 DEFINICIONES

Es preciso aclarar en primer lugar, lo que se entiende por - Principio Básico y Deméritos

Se trata de reflejar en un Principio Básico todas aquellas - Normas de organización y funcionamiento, sistemas y equipos - que deber existir y aplicarse en mayor o menor proporción co mo condición primordial para el aspecto de la calidad.

Se define como Demérito siempre referido a un principio bási co, aquellos aspectos parciales del principio que, por omi-- sión o por su valor negativo, hacen que la efectividad de és te no sea completa, y actúan por tanto sobre él disminuyendo su puntuación total.

3.2 VALORACION DEL PRINCIPIO BASICO

Al tratar de hacer la evaluación de una empresa en la prácti ca, el inspector encargado de la supervisión, debe mantener una entrevista con los dirigentes de la misma para hacer un análisis de los aspectos cualitativos recogidos en los dis-- tintos principios básicos. Este análisis no será demasiado profundo no se tratará, por lo tanto en la consideración de-

los posibles deméritos, limitando la investigación en este contacto inicial, a comprobar, en principio, la existencia o no de las normas, sistemas o equipos que se recogen en el concepto en cuestión.

Si de este primer contacto generalizado, se desprende que - existe este principio básico, aún desconociendo su eficacia real en la práctica, el inspector asignará la correspondiente puntuación COMPLETA de acuerdo con los valores en cada caso. Si ya en esta entrevista inicial se deduce la no existencia - del principio básico el inspector lo valorará en CERO puntos, y no será necesario entrar en el análisis de los posibles deméritos de este principio básico.

3.3 PUNTUACION DE LOS DEMERITOS

La investigación para determinar la existencia de deméritos -- será todo lo minuciosa y exhaustiva posible, considerando todos y cada uno de los detalles que puedan contribuir a una falla de eficacia del contenido del principio básico. Como se - indica en el apartado anterior esta investigación no se reali- zará sobre aquellos principios básicos, cuya inexistencia fué determinada en la investigación preliminar.

Para comprobar la existencia real de un demérito es necesario analizar a fondo y en el mismo lugar en que este pueda producirse, cada aspecto que pueda dar lugar a su existencia, Por- Ejemplo, si se trata de comprobar la existencia de unas infor

maciones determinadas que han de recogerse en unos impresos definidos hay que cerciorarse que estos impresos --- existen en realidad y que en ellos se reflejan de forma habitual las informaciones que se investigan.

Los deméritos restantes al principio básico hasta la -- cantidad máxima que se indica para cada uno de ellos en la columna correspondiente es decir, pueden restar cualquier valor comprendido entre cero y la cantidad máxima citada. Dependiendo, en cada caso, de la intensidad con que el demérito se presenta. Supóngase que el demérito-- puesto como ejemplo en el párrafo anterior tiene un valor negativo máximo de 6 puntos: si no existen los archivos, - ni los impresos, ni la información, el demérito restará 6 puntos. Si la información no se archiva pero se produce, existiendo los impresos, puede considerarse que el deméri to restará sólo 4 puntos.

4. INSTRUCCIONES PARA LLENAR LA
FICHA DE EVALUACION

4.1 ENCABEZAMIENTO

En la parte superior de la ficha se indicará de la Empresa evaluada el (los) producto (s) que origina (n) la evaluación, el nombre del evaluador, fecha y Nº de la inspección.

4.2 PUNTUACION

En la columna A se hace referencia a los capítulos de este manual que estudia los distintos aspectos relacionados con la calidad.

La columna B enuncia los distintos principios básicos de cada capítulo.

En la columna C se indica la puntuación máxima alcanzable en cada principio básico.

En la columna D ($D1 + D2 + D3 + D4 + D5$) deberá indicar el inspector el valor de los distintos deméritos alcanzados por la empresa en cada principio básico.

La columna E es la suma de los valores indicados en la columna anterior.

En la columna F se indicará la puntuación obtenida, es decir, la diferencia entre la puntuación máxima de la columna C y el valor total de los deméritos de la columna E.

Hacemos notar, de que si, en la entrevista inicial mantenida con el representante de empresa, se deduce la no existencia del principio básico, la puntuación total de la columna F deberá ser cero.

4.3 PUNTUACION GRAFICA

En las casillas correspondientes a los totales obtenidos, - deberán indicarse la suma de las puntuaciones obtenidas en la columna F. El valor obtenido se comparará con el indicado en la casilla correspondiente al total de la columna C, - es decir, se calculará el porcentaje que supone la puntuac-ción total obtenida con relación a la puntuación total máxi ma obtenible.

Una vez conseguido este porcentaje, se trazarán a continua-ción de la casilla correspondiente a los totales obtenidos de la columna F, barras horizontales que se prolonguen has-ta el porcentaje obtenido en la columna G.

Un ejemplo aclarará estos extremos:

Supongamos que en Organización de la Calidad (Capi tulo I), cuya puntuación máxima total indicada en la columna C es de 185, ha obtenido la empresa una pun-tuación total en la casilla F igual a 148; dado que 128 es el 80 por 100 de 185 la barra horizontal a trazar desde la casilla en la que se indica el total de la columna F, deberá llegar hasta la raya correspon--diente al 80 por 100 en la columna G.

Una línea poligonal que una los extremos de estas barras horizontales dará el perfil de la calidad de la empresa. Hay que hacer notar que este perfil se interrumpirá en los capítulos que no deban ser valorados, dado al tipo de piezas suministradas por el mismo, para un fabricante de tornillos, por ejemplo, deberá valorarse normalmente los capítulos con excepción de los capítulos correspondiente a la pintura y soldadura.

4.4 PUNTUACION PORCENTUAL GLOBAL

Al final de la columna F se indicará el total de todas las puntuaciones obtenidas (2).

A continuación se indicará la puntuación máxima obtenible (1), correspondiente a la columna C.

El índice de valoración será igual a:

$$\frac{(2) \times 100}{(1)}$$

CAPITULO I

LA ORGANIZACION DE CALIDAD EN LA EMPRESA

1.- FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES

ORGANIGRAMA

Principio Básico:

La Empresa tiene definidas las funciones de organización que afectan o pueden afectar, a la calidad de los productos objeto de la supervisión. - Dichas funciones están asignadas a grupos adecuados para responsabilizarse de su correcto desempeño en la relación con el tamaño y organización de la empresa y la complejidad del producto.

Deméritos:

- 1.1 La Empresa no tiene organigramas adecuados y puestos al día, tanto a nivel de empresa como a nivel de Control de Calidad.
- 1.2 Las funciones y la correspondiente asignación de responsabilidades no están especificadas por escrito, o adolecen de falta de claridad.
- 1.3 La definición de funciones y asignación de responsabilidades no llegan hasta el último escalón necesario para el logro de la calidad deseada.

2.- AUTORIDAD Y AUTONOMIA

Principio Básico:

Las personas responsables de las diferentes funciones tienen que contar con el necesario apoyo de la dirección de la Empresa, y deben tener la suficiente autoridad autonomía para el desarrollo y cumplimiento de las funciones y responsabilidades establecidas.

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
55	
	15
	20
	10
55	

Deméritos:

- 2-1 El responsable de la función Control de Calidad no tiene el mismo peso jerárquico en el organigrama, o en la realidad, que el responsable de la producción.
- 2.2 El responsable de la función Control de Calidad no tiene autoridad efectiva para evitar la entrega de los productos defectuosos y conseguir medidas correctivas.
- 2.3 El responsable de la función Control de Calidad depende de alguna forma del responsable de la función Producción o Fabricación.
- 2.4 Falta de apoyo efectivo de la Dirección, medida en los medios humanos y materiales asignados a Control de Calidad, en comparación con los asignados a otras funciones.

3.- PROCEDIMIENTOS ESCRITOS

Principio Básico:

La Empresa tiene establecidos por escritos, procedimientos que aseguran la uniformidad y evidencia en el desempeño de las funciones establecidas.

Deméritos:

- 3.1 No existe un procedimiento para el estudio y aclaración de las especificaciones previamente a la confección de oferta.
- 3.2 No existen procedimientos que aseguren la correcta distribución, control de modificaciones, disponibilidad, comprensión y uso por el personal de los documentos técnicos e instrucciones.
- 3.4 No existen procedimientos que aseguren el control adecuado del producto.

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	10
	15
	10
	10
45	
	10
	10
	10

4.-

CERTIFICACION DE CALIDAD

Principio Básico:

La Empresa posee los suficientes registros y documentación para poder certificar la calidad, siempre que lo requiera el comprador.

Deméritos:

- 4.1 Falta de documentación o impresos adecuados para el registro de todos los resultados básicos.
- 4.2 Falta de un sistema que permita enviar informes y certificaciones, que acompañen a las partidas, con los resultados de los ensayos o inspecciones a los que se ha sometido el producto en los casos necesarios.
- 4.3 Falta de inspección de los envíos en relación con la certificación de calidad.
- 4.4 Falta de certificación habitual.

30	
	6
	6
	6
	6

CAPITULO II
CONTROL DE RECEPCION

1.- INSPECCION DE RECEPCION

Principio Básico:

La Empresa tiene un sistema de inspección dimensional y funcional de los suministros recibidos del exterior.

Deméritos:

- 1.1 No existen especificaciones de control con las características a inspeccionar, o son defectuosas.
- 1.2 No existen medios suficientes y/o adecuados para la inspección.
- 1.3 No hay especificado un plan de muestreo -- propio de cada característica.
- 1.4 No existe un sistema para la actualización y difusión de la documentación.
- 1.5 No existe un sistema que garantice en forma evidente firmeza de control en las primeras muestras.

2.- CONTROL DE MATERIALES O PRODUCTOS

Principio Básico:

La Empresa tiene medios de control y ensayos y utiliza los laboratorios correspondientes, o se ayuda de un laboratorio exterior adecuado.

Deméritos:

- 2.1 No están determinadas las características - exigidas por el cliente de los materiales a ensayar.
- 2.2 La Empresa no tiene suficientes medios de ensayo e instalaciones adecuadas.
- 2.3 No hay un plan de muestreo propio de cada característica de los materiales a ensayar.
- 2.4 No existe un sistema para la actualización y difusión de la documentación.

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
35	
	10
	5
	5
	5
	5
35	
	6
	6
	6
	6

2.5 No existe un sistema que garantice en forma evidente firmeza de control de las primeras muestras.

3.- IDENTIFICACION Y REGISTROS

Principios Básicos:

La empresa tiene constancia escrita de los resultados de control en impresos o fichas normalizados, comunicando estos al Servicio de Compras para que tome medidas correctivas con sus proveedores. Estan perfectamente identificados los materiales y piezas de acuerdo con su situación de control.

Deméritos:

- 3.1 La Empresa no tiene un registro y archivo, de los resultados de control, en impresos o fichas normalizadas.
- 3.2 No se comunican los resultados de control al Servicio de Compras para que tome medidas correctivas con sus Proveedores.
- 3.3 No existe una identificación de materiales y piezas de acuerdo con su situación de control (pendiente para control, conforme, no conformes).

4.- DISPOSICION DEL MATERIAL Y PRODUCTO NO CONFORME

Principio Básico:

Está perfectamente determinado el circuito, localización, e identificación del material no conforme. Está definido claramente el sistema para su recuperación en caso necesario y se comprueban las reparaciones.

Deméritos:

- 4.1 No está definido el circuito y localización del material no conforme.
- 4.2 No está identificado el material no conforme

PUNTAUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
25	6
	7
	6
	7
20	
	4
	4

- 4.3 No existen instrucciones técnicas necesarias para la recuperación del material - no conforme.
- 4.4 No se inspecciona el material recuperado

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	4
	4

CAPITULO III

CONTROL EN PROCESO Y PRODUCTO FINAL

1.- INSPECCION DEL PROCESO

Principio Básico:

Los procedimientos para realizar el Control de la Calidad están definidos en todo el proceso de fabricación.

Deméritos:

- 1.1 No existen cuadros de control, o son inadecuados, o no son conocidos con detalle por el personal responsable de la inspección.
- 1.2 En los cuadros hay fases de control en desacuerdo con las especificaciones del comprador, o con el proceso de fabricación.
- 1.3 Los muestreos no se realizan de forma que haya seguridad de mantener el límite de productos defectuosos, previamente establecidos.

2.- INSPECCION FINAL Y ENSAYOS

Principio Básico:

Los elementos y los conjuntos montados están sometidos a una inspección final y/o a pruebas de funcionamiento y/o duración, si fuera necesario.

Deméritos:

- 2.1 No existen cuadros de control, o son inadecuados, o no son conocidos con detalle por el personal responsable de la inspección.
- 2.2 En los cuadros hay fases de control en desacuerdo con las especificaciones del comprador.

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
25	7
35	A 8 5 7
	5 7

- 2.3 Los muestreos no se realizan de forma que haya seguridad de mantener el límite de productos defectuosos, previamente establecidos.
- 2.4 No se realizan todos los ensayos de funcionamiento o duración necesarios o especificados por el comprador.

NOTA

La columna "A" se utilizará para calificar a Empresas que fabriquen productos en los que deban realizarse ensayos de funcionamiento y duración. La Columna "B" es para el caso en que los productos no requieran dichos ensayos.

3.- IDENTIFICACION Y REGISTROS

Principio Básico:

La información sobre la calidad de los productos llega a todos los interesados en la Empresa.

Deméritos:

- 3.1 No existe una información sistemática a Dirección, o autoridad delegada, sobre los defectos que se producen, su número, importancia y responsabilidades.
- 3.2 Los mandos intermedios de Producción no son informados inmediatamente que se produce un defecto.
- 3.3 No existe constancia escrita de los resultados de la inspección en impresos o fichas normalizados.
- 3.4 Los productos terminados, o en proceso, no están debidamente identificados como aceptados o rechazados por inspección.

PUNTAJACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS	
	A	B
	10	15
	10	
30		
	10	
	5	
	5	
	5	

4.- MEDIOS Y EQUIPOS DE INSPECCION

Principio Básico:

Los medios y equipos de inspección son los necesarios para realizar las fases de control que permitan evaluar la calidad de los productos, siendo equivalentes, en lo posible, a los del cliente.

Deméritos:

- 4.1 La precisión y exactitud de los medios de control no son los adecuados para las medidas a efectuar.
- 4.2 En los puestos de control no se dispone de todos los medios necesarios para realizar las fases de control que requiera el producto.
- 4.3 No existen instrucciones escritas sobre existencias mínimas de medios de control sometidos a desgaste, o no se respetan los mínimos establecidos.

5.- CALIBRACION Y REVISION PERIODICA DE LOS MEDIOS Y EQUIPOS DE INSPECCION

Principio Básico:

Todo el equipo de inspección, medida y ensayo es calibrado y revisado periódicamente para asegurar que las medidas obtenidas son correctas.

Deméritos:

- 5.1 La revisión y calibración de los medios de control no está prevista y sistematizada.
- 5.2 No existe evidencia de que los medios y equipos de inspección estén en condiciones de empleo.
- 5.3 No existen instrucciones escritas sobre pruebas de funcionamiento, o puesta a punto de equipos especiales de control.

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
30	
	8
	12
	5
20	
	5
	5
	5

CAPITULO IV

DISPOSICION DE MATERIALES O PRODUCTOS DEFECTUOSOS

1.- IDENTIFICACION Y REGISTROS

Principio Básico:

La Empresa tiene perfectamente identificados y se parados del curso normal de fabricación los elementos o productos inspeccionados y no aceptados. También tiene registros de los defectos encontrados por él y de los comunicados por el comprador o consumidor.

Deméritos:

- 1.1 Existen elementos o productos, inspeccionados y no aceptados, sin identificar suficientemente. 5
- 1.2 Existen elementos o productos, rechazados por el comprador, sin identificar suficientemente. 5
- 1.3 Las registros de los defectos encontrados en el curso de fabricación no son completos. 3
- 1.4 Los registros de los defectos comunicados por el comprador no son completos. 3

2.- AUTORIDAD PARA LA REVISION

Principio Básico:

La autoridad de aceptación para cada categoría de defectos está fijada en todos los casos.

Deméritos:

- 2.1 En algún caso la decisión de aceptación no es la adecuada. 6
- 2.2 Ausencia total o parcial de documentos escritos de las decisiones tomadas 3

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
20	
	5
	5
	3
	3
15	
	6
	3

2.3 Las reparaciones se realizan de forma diferente a la especificada.

3.-

ACCIONES CORRECTIVAS

Principio Básico:

La Empresa tiene establecido un sistema eficaz y definido para evitar que se presente de nuevo defectos análogos de forma sistemática.

Deméritos:

- 3.1 Carece de procedimientos escritos para evitar que se produzcan de nuevos los defectos comunicados por el comprador.
- 3.2 Carece de procedimientos escritos para evitar que se produzcan de nuevo los defectos registrados en el curso de fabricación.
- 3.3 Carece del control de la situación y entrada en vigor de las acciones correctivas de los defectos comunicados por el comprador y los encontrados en el curso de fabricación.
- 3.4 Acción correctiva no es eficaz por aparecer, en los registros, excesivos defectos repetidos.

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
10	3
	2
	2
	2
	2

CAPITULO V

LABORATORIO DE MATERIALES Y PROCESOS

1.- ESPECIFICACIONES Y METODOS

PRINCIPIO BASICO:

La Empresa no tiene procedimientos e instalaciones para los ensayos necesarios, de materiales y control de procesos.

Deméritos:

- 1.1 No tienen instrucciones particulares para cada tipo de materiales o proceso.
- 1.2 No tiene normas concretas, en cada caso, para ensayos de materiales.
- 1.3 Las especificaciones o métodos del laboratorio no están al día.
- 1.4 Las especificaciones e instrucciones no son fácilmente asequibles o comprensibles.

2.- CAPACIDAD Y EQUIPO

Principio Básico:

Las instalaciones y aparatos son adecuados y suficientes para realizar los ensayos de materiales y procesos necesarios en cada caso.

Deméritos:

- 2.1 No todas las instalaciones y aparatos son idóneos para realizar los ensayos precisos.
- 2.2 La cantidad de medios de ensayos no es suficiente.
- 2.3 No están previstos los procedimientos para ensayos en el exterior en casos especiales.

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
15	3 3 3 3
20	5 5 5

3.- CALIBRACION PERIODICA DE ELEMENTOS

Principio Básico:

Las máquinas y aparatos del laboratorio de la Empresa están calibrados y dentro de la precisión y exactitud requerida.

Deméritos:

- 3.1 Existen máquinas y aparatos en las que no se efectúa la calibración adecuada. 4
- 3.2 No existe evidencia sobre la máquina o aparato ni registro sobre los resultados de estas calibraciones. 4
- 3.3 No están fijados los períodos de calibración para las máquinas o aparatos. 4

4.- IDENTIFICACION Y REGISTRO

Principio Básico:

La Empresa tiene un registro de los ensayos de materiales y procesos realizados.

Deméritos:

- 4.1 En los ensayos no están identificados siempre el lote o piezas que se han ensayado en cada caso. 4
- 4.2 No pueden establecerse historiales de los resultados de proveedores piezas o procesos en los casos necesarios. 2
- 4.3 La identificación de las probetas, para conocer a qué lote corresponde, pueden dar lugar a error. 2

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
15	
	4
	4
	4
10	
	4
	2
	2

CAPITULO VI

LABORATORIOS DE METROLOGIA

1.- ESPECIFICACIONES Y METODOS

Principio Básico:

La Empresa tiene procedimientos para garantizar que, en cada caso, los elementos de medida se encuentren dentro de la exactitud y precisión requerida. Dispone por lo tanto de procedimientos de calibración periódica e instrucciones de como hacer ésta y las mediciones de importancia especial.

Deméritos:

- 1.1 No existen instrucciones detalladas de calibración para cada uno de los elementos de medida. 5
- 1.2 Las frecuencias con que deben realizarse las calibraciones no son adecuadas. 4
- 1.3 No hay suficiente garantía de contrastación con patrones internacionales. 4

2.- CAPACIDAD Y EQUIPO

Principio Básico:

La Empresa dispone de instalaciones y elementos adecuados, en calidad y características, para controlar todas las medidas que se precisen.

Deméritos:

- 2.1 Las instalaciones de medición no son totalmente adecuadas. 4
- 2.2 Los elementos de medida no tienen la precisión requerida en cada caso. 4
- 2.3 La cantidad de elementos de medida es insuficiente. 4

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
15	
	5
	4
	4
15	
	4
	4
	4

3.- CALIBRACION DE ELEMENTOS Y PATRONES

Principio Básico:

La Empresa realiza la calibración con las frecuencias y con los procedimientos previstos.

Deméritos:

- 3.1 Existen retrasos importantes en los programas de calibración. 3
- 3.2 La calibración no incluye la reparación, - reglaje o sustitución del elemento de medida. 3
- 3.3 Los patrones no son los adecuados en cada calibración. 3
- 3.4 En el momento de su calibración hay muchos calibres que no aparecen. 3

4.- IDENTIFICACION Y REGISTROS

Principio Básico:

La Empresa conoce en todo momento el estado de todos los elementos de medida en uso.

Deméritos:

- 4.1 No se registran ni controlan los elementos de medida a su recepción. 4
- 4.2 No existe una ficha o relación para todos los elementos de medida, con indicación de sus características principales, y períodos y fechas de calibración. 2
- 4.3 Los elementos de medida importantes por su precisión o funciones no tienen la identificación de calibrado y útil. 2

15	
	3
	3
	3
	3
10	
	4
	2
	2

CAPITULO VII

FABRICACION

1.- PROCESOS

Principio Básico:

La Empresa aplica procesos definidos en su fabricación (atención al montaje si lo hubiese)

Deméritos:

- 1.1 La Empresa carece de procesos escritos o son imperfectos o incompletos.
- 1.2 Su aplicación es defectuosa.
- 1.3 No existe un sistema eficaz de actualización y difusión de procesos.

2.- MAQUINAS

Principio Básico:

Las máquinas y su mantenimiento son adecuados para fabricar los productos solicitados.

Deméritos:

- 2.1 Las máquinas no son adecuadas para el tipo de trabajo.
- 2.2 No existe un control de máquina inicial y periódico.
- 2.3 El mantenimiento preventivo de máquinas no está planificado, no se cumple, o no hay constancia del mismo.

3.- UTILES Y HERRAMIENTAS

Principio Básico

La Empresa emplea herramientas y útiles de fabricación adecuados.

70	
	30
	15
	15
100	
	40
	20
	20
60	

Deméritos:

- 3.1 La Empresa carece de la documentación técnica de útiles, herramientas y calibres.
- 3.2 No existen medios de comprobación de útiles y herramientas.
- 3.3 No hay un plan de comprobación periódica de herramientas, o no se cumple.
- 3.4 No hay seguridad de que los útiles estén correctos en el momento de su utilización.

DEMÉRITOS MAXIMOS	PUNTUACION MAXIMA
	12
	12
	12
	12

CAPITULO VIII

PERSONAL

1.- SELECCION

Principio Básico:

La Empresa tiene un sistema adecuado de selección del personal.

Deméritos:

- 1.1 La Empresa no tiene pruebas de admisión sistematizadas.
- 1.2 La Empresa no tiene establecidos períodos de adaptación adecuada.

2.- FORMACION

Principio Básico:

La Empresa tiene establecido un sistema de formación de personal.

Deméritos:

- 2.1 La Empresa no tiene un sistema de promoción del personal.
- 2.2 La Empresa no realiza cursillos de perfeccionamiento en los casos necesarios.

3.- MOTIVACION

Principio Básico:

La dirección de la Empresa tiene conciencia de la importancia de la calidad y emprende acciones y campañas para incluir esa importancia al personal.

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
20	8
25	8
10	10
10	10

Deméritos:

- 3.1 El personal no da la suficiente importancia a los problemas de calidad.
- 3.2 En algún nivel falta sentido de responsabilidad hacia la calidad de su trabajo.

PUNTUACION MAXIMA	DEMERITOS MAXIMOS
	4
	4

CAPITULO IX

ALMACENES

1.- LOCALES

Principio Básico:

La Empresa dispone de Almacenes proporcionados a la capacidad de fabricación y adecuados al tipo de producción.

Deméritos:

- 1.1 Los Almacenes no tienen capacidad suficiente.
- 1.2 Los Almacenes están desordenados.
- 1.3 Las condiciones de almacenamiento no son adecuadas al producto.

2.- MEDIOS DE MANUTENCION

Principio Básico:

La Empresa tiene medios de manutención adecuada para evitar el deterioro de los productos durante su movimiento y almacenamiento.

Deméritos:

- 2.1 Se degrada la calidad por una manutención inadecuada en la recepción.
- 2.2 Se degrada la calidad por una manutención inadecuada durante la fabricación.
- 2.3 Se degrada la calidad por una manutención inadecuada en los Almacenes.
- 2.4 Se degrada la calidad por una manutención inadecuada en la expedición.

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
15	5 4 4
15	3 3 3 3

3.- IDENTIFICACION DE PRODUCTOS

Principio Básico:

La empresa mantiene sistemas y medios adecuados de identificación de materiales, piezas y productos, para evitar confusiones.

Deméritos:

- 3.1 La identificación de las primeras materias pueden dar lugar a errores. 2
- 3.2 La identificación de las piezas en curso de fabricación pueden dar lugar a errores. 4
- 3.3 La identificación del producto terminado puede dar lugar a errores. 2

4.- ROTACION Y CONTROL DE ALMACENES

Principio Básico:

La empresa mantiene un sistema que garantiza la rotación y control de Almacenes para evitar la degradación de la calidad.

Deméritos:

- 4.1 No se puede identificar la fecha de fabricación de algunos de los productos que se deterioran por envejecimiento. 2
- 4.2 El sistema de almacenamiento dificulta la rotación de los productos que se deterioran por envejecimiento. 2
- 4.3 La empresa no controla la rotación de los almacenes. 4

5.- ENVIOS

Principio Básico:

La empresa tiene un sistema que garantiza la calidad

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
10	
10	

cantidad y acondicionamiento de los productos exp_e didos.

Deméritos:

- 5.1 La inspección de calidad de las Expedicio-- nes es insuficiente.
- 5.2 La Empresa no dispone de especificaciones - de embalaje adecuado para cada producto.
- 5.3 En algún caso no se emplean las especifica- ciones de embalaje.

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
10	4 2 2

CAPITULO X

LOCAL

1.- LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO

Principio Básico:

La Empresa dispone de locales en los que se aprecia el suficiente orden, limpieza y mantenimiento.

Deméritos:

- 1.1 Se aprecia falta de mantenimiento en algunos locales o instalaciones.
- 1.2 Algún taller está sucio o desordenado.
- 1.3 Se aprecia falta de limpieza necesaria en -- aquellos procesos que lo requieren específicamente.

2.- ACONDICIONAMIENTO

Principio Básico:

Los locales de la Empresa tiene acondicionamiento ambiental adecuado a cada proceso.

Deméritos:

- 2.1 La luminación es inadecuada en algunos procesos.
- 2.2 Se encuentran condiciones adversas para la calidad del producto (polvo, temperatura, humedad, etc.).
- 2.3 No se controlan suficientemente las condiciones ambientales en aquellos procesos que lo requieren.

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
15	4 4 4
15	4 4 4

3.- CAPACIDAD Y DISTRIBUCION

Principio Básico:

La Empresa dispone de locales proporcionados y adecuados al tipo y cantidad de producto fabricado.

Deméritos:

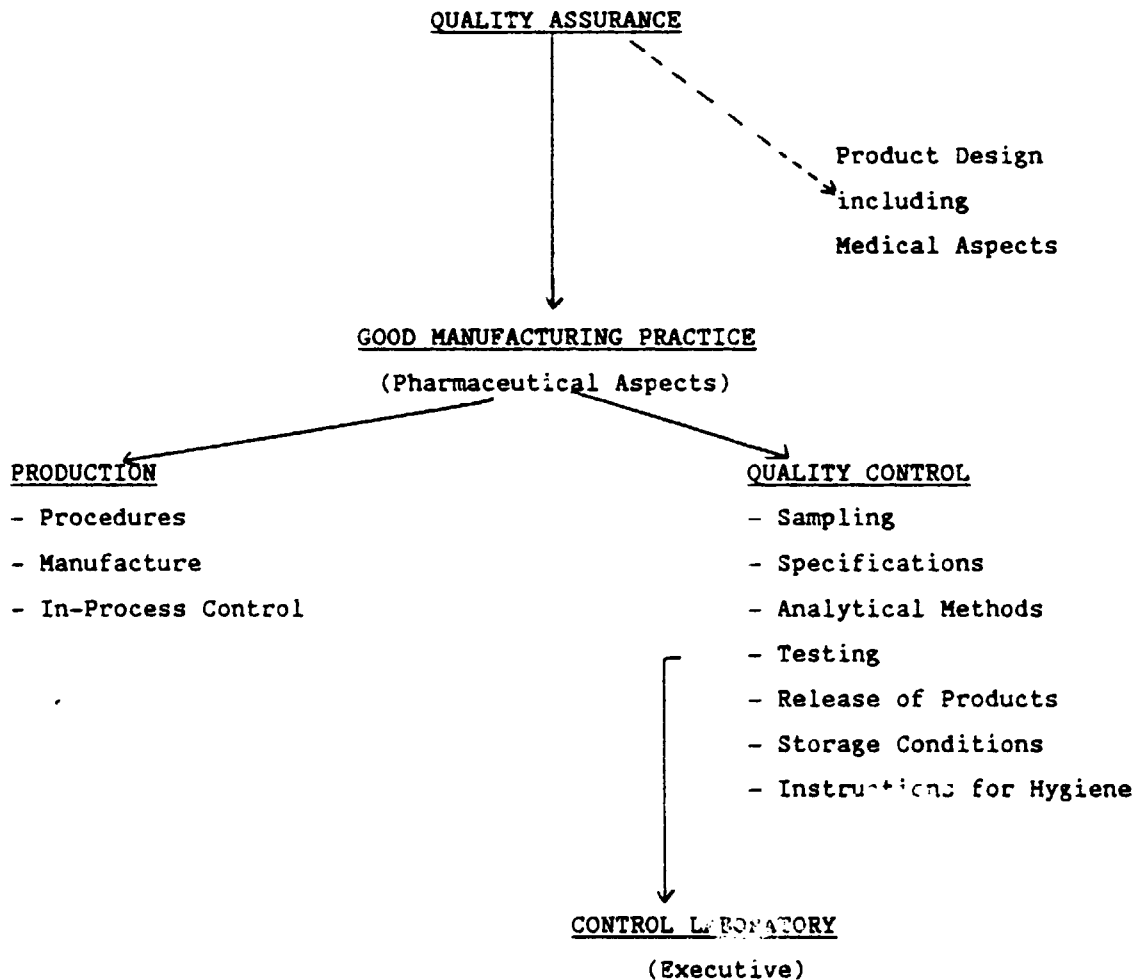
- 3.1 El local es insuficiente.
- 3.2 La distribución de los locales no es racional.

PUNTUACION MAXIMA	DEMÉRITOS MAXIMOS
25	15 5

RECOMMENDATIONS FOR GOOD PHARMACEUTICAL CONTROL LABORATORY PRACTICES

Quality Assurance System

Every pharmaceutical laboratory should establish a group to set faster standards guaranteeing the quality at its products and be able to assure that the delivered drugs will provide the quality required for the intended use.



Tasks of the Quality Control Unit

- Specification and Testing Procedures for:
 - Starting materials (active ingredients + auxiliaries)
 - Finished products
 - Packaging material (containers, printed material)

- Sampling plans

- Testing and Release of
 - Starting materials
 - Finished products
 - Packaging Material

- Stability Tests
 - Storage Conditions
 - Expiry Dates

- Surveillance of Hygiene
 - Sanitation
 - Environmental Control

- Complaints

The number of persons responsible for the assurance of quality will be determined by the size of the laboratory.

1. PERSONNEL

1.1 Personnel organization

The manufacturer should have a responsible person, independent of production, and approved by the competent Health Authorities, as Head of Quality Control. He (or she) should have the authority to verify (or to some extent, according to the pharmacopoeial requirements and the demands of the Health Authorities, to establish) sampling and quality control procedures and to approve or reject starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished products which do not comply with the relevant specifications, or which were not manufactured under the prescribed conditions. He should also have the authority to decide whether an analysis should be performed in the firm's own analytical laboratory or whether the sample should be sent to an independent analytical laboratory (analysis under contract), when in possession of the analytical results, he would be responsible for making the final decision about the batch as represented by the sample.

The manufacturer should have separate personnel responsible for Manufacturing and Quality Control. In some countries where there are very small firms, however, this may not be possible. In those cases the competent Health Authorities should consider whether or not to permit the same person to perform these two functions.

A competent Deputy for the Head of Quality Control should be appointed to take up the Head's duties during his (her) absence.

The Head and the Deputy should be provided with adequate supporting staff.

The personnel of the Quality Control Laboratory should be organized in such a manner that individually assigned duties and responsibilities are clearly defined, allocated and understood by those concerned, although the way in which the different responsibilities are divided may vary for different manufacturers.

As far as possible, there should be at least two persons for each key function.

Close working relationships should be established between Quality Control, Production and Research staff.

The work of in-process control, to be performed by the Quality Control staff in satellite laboratories or by Production staff, should be defined.

The work should be so organized as to ensure that the same quality requirements are applied for clinical trial samples as for established products.

1.2 Personnel qualification

Personnel should have adequate and appropriate qualifications for the work undertaken. Since the education systems vary from country to country, the competent National Health Authorities must decide which forms of "adequate" and "appropriate" qualifications and experience are acceptable for a certain job.

1.3 Personnel training

Even the highest academic education is not enough for performing the duties of the Quality Controller. Nothing can replace actual work experience and the local training directed to the practice and the relevant theory of the tasks of the staff for which he or she is responsible.

It is recommended that the duration of the course in chemical control methods should be six months and that the course in microbiologicals control should be of similar duration. For the chemical control course, this period can be extended by one or two months if the training laboratory considers it necessary. It is desirable, however, that the training be completed in six months. It is the experience of many of the laboratories actually providing such training that the six-month period is quite sufficient for science and pharmacy graduates to acquire the necessary knowledge and experience in the field for which the course is designed. Any lengthening of this period usually results in both the training laboratory and the trainee losing interest in the subject.

Since the training in biological control is restricted to few methods only, the duration of that course can be reduced to 3-4 months.

2. PREMISES

Sufficient space should be provided for control work, and adequate space to permit segregation of activities, and to prevent possible mix-ups and cross-contamination. There should be sufficient and adequate storage space for retention samples, and for any controlled drugs, narcotics, toxic substances and inflammable materials. Control laboratories should be physically separated from production areas. In the special case of satellite laboratories, the degree of separation depends on the production requirements. Biological and microbiological laboratories should be physically isolated from chemical laboratories.

Special care should be taken with instrument rooms, which should be protected from external factors which might interfere with the efficiency of the instrumentation.

The design of the Control Laboratories must take into account the nature of the work to be undertaken, suitable materials for construction, fume prevention and ventilation.

3. EQUIPMENT

In a Control Laboratory, equipment and instrumentation should be adequate for the testing procedures undertaken.

Installed instrumental equipment should be validated for the analytical work for which it is to be used and must be regularly calibrated in use, with recording in specific log books as a function of Quality Control. The log books should also contain information on maintenance carried out on the equipment. Standard Operating Procedures should be available for each instrument, as necessary.

In the case of instruments operating with a constant calibration factor, the labels showing the last date of calibration and/or validation and the date when the next calibration and/or validation is due should be affixed to each instrument and/or equipment.

The actual frequency of calibration will depend on the type of instrument and the frequency of its use.

pH meters should be calibrated at least daily; melting point instruments and spectrophotometers operating in the ultraviolet region on a monthly basis, but with weekly checking of the reliability of the wavelength scale; infrared spectrophotometers on a quarterly basis; analytical balances, refractometers, and spectrofluorimeters half-yearly.

Procedures for calibrating thermometers used for the determination of melting temperature, refractometers, and potentiometers for pH determination are described in The International Pharmacopoeia⁴.

A clearly written and easily legible description of a standard operating procedure should be provided for each instrument. The instruction should be placed near the instrument so that it can be easily consulted by the operator, if necessary.

ABSORBANCE-SCALE CALIBRATION OF SPECTROPHOTOMETERS (EXAMPLE)

(POTASSIUM DICHROMATE METHOD)

<u>Length, nm</u>	<u>Theoretical A</u>	<u>Permissible deviation</u>	<u>Found</u>
235	0.748	0.740 - 0.756	0.742
257	0.865	0.856 - 0.874	0.858
350	0.640	0.634 - 0.646	0.638

Date: 30 th, August, 1983

Signature: _____

The performance of the instrument is adequate for the next 3 months.

WAVELENGTH-SCALE CALIBRATION OF SPECTROPHOTOMETERS (EXAMPLE)

(BENEZENE VAPOUR METHOD)

<u>Theoretical Wavelength in the Absorbance (nm)</u>	<u>Permissible deviation</u>	<u>Found</u>
241.6	241 - 243	241.2
247.1	246 - 248	246.3
252.9	252 - 254	252.8
258.9	258 - 260	259.1

30 th August, 1983

Signature: _____

The performance of the instrument is adequate for the next 3 months.

4. DOCUMENTATION

Documents can be classified in 3 groups:

1. Analytical procedures.
2. Records of testing (including the operator's laboratory notebooks, calibration of equipment, environmental monitoring.
3. Retention samples should be part of the laboratory records.

To ensure proper and effective use of documents, they should be designed and prepared with care, and with particular attention to the following points:

- (a) The title (which should be unambiguous), nature and purpose of the document should be clearly stated. It should be laid out in an orderly fashion, and be easy to check. Where a document has been revised it should bear an unambiguous reference which permits ready recognition that it is or is not the currently authorised version.
- (b) The way the document is to be used, and by who, should be clearly apparent from the document itself or from some other means provided to explain its use.
- (c) Where documents bear instructions, they should be written in the imperative mood as numbered steps. Such documents should be readily available to all concerned in carrying out the instructions. If an error is made the error should be crossed out (not deleted), the correct result reported and the correction initialled.
- (d) Documents which require the entry of data should:
 - (i) provide sufficient space for the entry
 - (ii) allow adequate spacing between entries
 - (iii) show headings clearly indicating what is to be entered.

Entries should be positive in nature and confirmed by initials or signature. A recorded observation is preferable to simply ticking in a box.

Documents should contain all necessary, but no superfluous, data.

Out of date documents should be removed from active use but retained in the archives.

4.1 Records

Records should contain:

Name of product or material

Identification of product (code number, and/or batch number).

Date of testing

Indication of tests performed.

Reference to the method used.

Results

Decision regarding release or rejection.

Signature of analyst and person taking release decision.

Status labels should indicate the name or logo of the Company issuing the labels.

The record is the summary of the laboratory working notebook records, but this notebook must be retained.

Equipment calibration records must be retained.

Retention of all records should be for a minimum of 5 years.

4.2 Chemical drug control training programme

4.2.1 Theoretical basis

(a) Checking and calibration of laboratory instruments

(b) Testing of raw materials (active substances and pharmaceutical aids)

(c) General quality standards (heavy metals, sulfated ash, loss on drying, etc.)

4.2.2 Laboratory work

Each trainee should become fully conversant with the use of the following instruments and methods.

4.2.2.1 Chemical and physicochemical methods

(a) Analytical balances

(b) Melting point apparatus and pH meter

(c) Thin-layer chromatography and column chromatography

(d) Flame photometry and atomic absorption spectroscopy

(e) Titration methods (acid-base, oxidation-reduction, non-aqueous and complexometric titrations using both visual and potentiometric endpoint determinations).

(f) Preparation of reagents for the quantitative analysis of pharmaceutical products).

- (g) Iodine value
- (h) Saponification value and acid value
- (i) Karl Fischer and azeotropic methods for water determination
- (j) Ultraviolet, visible, and infrared spectrophotometer
- (k) Content uniformity of pharmaceutical dosage forms
- (l) Fluorescence spectrophotometry in the analysis of vitamins
- (m) Determination of viscosity, refractive index and specific optical rotation.
- (n) Gas chromatography and high-performance liquid chromatography
- (o) Electrophoresis (optional)
- (p) Disintegration and dissolution testing of tablets, capsules and enteric-coated tablets; the dissolution test should include the use of paddle as well as a rotating basket (USP NO. 1 & 2) apparatus
- (q) Assay by a gravimetric method
- (r) Nitrogen assay by Kjeldahl method
- (s) Oxygen flask combustion experiment
- (t) Relative density, residue on ignition, sulfated ash
- (u) Determination of average weight and weight variation of dosage forms
- (v) Limit tests: iron, arsenic, chloride, sulfate, lead, and other heavy metals.
- (w) Tablet hardness and friability
- (x) Assay of preservatives in a parenteral preparation
- (y) Verification of added colouring matter in tablets and oral liquid preparations.
- (z) Limit test for particulate matter in large-volume parenterals.

4.2.2.2 Stability studies

Studies of the shelf-life of single and multi-ingredient formulations and of some active ingredients (antibiotics, etc.) at room temperature and at elevated temperature (accelerated decomposition) under different humidity conditions.

4.2.2.3 Control of medicinal plants

- (a) Organoleptic examination
- (b) Microscopic examination of crude drugs
- (c) Microchemical and phytochemical evaluation (alkaloids, glycosides, saponins, etc.)

- (d) Physical evaluation (ash value, fluorescence, moisture content, etc.)
- (e) Physicochemical and chemical assay of crude drugs and galenicals (tinctures and extracts)

4.3 Microbiological control training programme

4.3.1. Theoretical basis

- (a) Morphology and fine structure of bacteria, fungi, and viruses; classification and nomenclature of bacteria; cultivation of microorganisms: nutritional requirements, ingredients of culture media, types of media, preparation of media; physical conditions required for microbial growth; pure cultures and their characteristics; methods of isolating of pure cultures; methods of preservation of microorganisms.
- (b) Effects of physical agents: pasteurization; sterilization by dry heat, moist heat, radiation and ethylene oxide; filtration; sterility testing
- (c) Effects of chemical agents; characteristics and classification of disinfectants, their selection and evaluation.
- (d) Antibiotics and other chemotherapeutic agents; history of chemotherapy; classification of antibiotics; general chemical properties; mode of action, antimicrobial spectrum, development of resistance.
- (e) Introduction to general biometry including a basis of probability and significance calculation.
- (f) Assay of antibiotics
- (g) Microbiological control of preparations not normally required to be sterile.
- (h) Documentation and evaluation of test results

4.3.2 Laboratory work

4.3.2.1 General microbiology

- (a) Preparation and dispensing of solid and liquid culture media
- (b) Sterilization of glassware
- (c) Small-scale preparation of sterile liquids
- (d) Aseptic transfer of microbial cultures
- (e) Microbiological method of testing of efficiency of a laminar-flow hood
- (f) Count of microorganisms: plate method and "most probable number" method
- (g) Study of the morphology of microorganisms by different staining methods:
 - (i) Gram staining
 - (ii) Spore staining
 - (iii) Capsule staining
- (h) Microbiological limit test for pathogenic organisms (Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia colia and Salmonella)
 - (i) Sterility test for injectables:
 - (i) containing no inhibitor
 - (ii) containing inhibitors (membrane filter method)
 - (j) Isolation of microorganisms from locally available material, their maintenance, maintenance of a reference microbial culture.
 - (k) Microbiological spoilage testing
 - (l) Testing of the effectiveness of antimicrobial preservatives.

5. ANALYTICAL OPERATIONS

The Quality Control Unit is responsible for the development of suitable testing procedures and their application, for the development of specifications, for the control and release of all materials and finished products on the manufacturing site, and for the measurement of environmental conditions.

5.1 Reagents and solutions

Care should be taken to ensure that any reference standards, reagents, solutions and culture media made in the laboratory are prepared only by competent persons following laid-down procedures. Materials intended for general use (other than those prepared for immediate use) should be marked with the preparation data and the signature of the person who prepared them. For volumetric solutions the standardization factor should be indicated. In the case of culture media, both positive and negative controls should be applied. In certain cases it may be necessary to carry out the identification and the assay of reagent materials. Shelf-life of reagents should be given, with an expiry date on the label.

To ensure proper quality characteristics, all reagents should be purchased either directly from reputable manufacturers or through reputable dealers, the assurance of good service outweighing considerations of economy. The reagents should preferably be bought packed in factory-filled containers of such a size that they may be used directly at the testing units.

The careful handling of reagents is part of an analyst's professional training. Some reagents are dangerous poisons and are therefore subject to poison regulations. They should be kept separately from other reagents in containers properly marked with a "Poison" sign according to the poison regulations in force, and held in locked cabinets.

Distilled and deionized water should be considered as a reagent and its supply and distribution should be properly organized to avoid contamination by foreign materials or by bacteria, algae, etc. The deliveries should be checked at least once a month to make sure that they meet the quality requirements.

The specific conductance at 20°C should not be greater than 2.0×10^{-6} ohm⁻¹ cm⁻¹ while the chloride ion content should meet current pharmacopoeial requirements for purified water. All reagent stocks in the laboratory should be kept in a central reagent store.

Besides a general storeroom, a reagent store should also have a separate room for inflammables, located and equipped according to fire department regulations, a room for liquids giving off acidic fumes (hydrochloric acid),

nitric acid, bromine, etc.) and a room for ammonia and volatile amines. Self-igniting materials, like metallic sodium and potassium, should also be stored separately.

The availability of such separate storerooms will greatly decrease the temptation for analytical units to hoard corrosive reagents and inflammable liquids, thus diminishing both the contamination of the laboratory environment and the fire hazards for the units.

The storekeeper should have adequate training in chemistry so as to be able to handle chemicals properly and without danger.

SHEET FOR STANDARDIZATION OF A VOLUMETRIC SOLUTION (EXAMPLE)

0.05 M sodium thiosulfate VS.

Prepared by:(names)

Standardizer:

to be prepared: 1 Litre

Expiry Date: 6 months

The factor is valid for: 1 month

Permissible limits for the standardization factor: 0.96 - 1.04

Material Number	Preparation date, Signature	STANDARDIZATION			
		ml. consumed	Factor	Average Factor	DATE Signature
30th August, 83	Signature	9.70	1.031	1.032	31st. August, 1,983
		9.69	1.032		
		9.70	1.031		
		9.69	1.032		
1st. October, 83	Signature	9.95	1.005	1.005	2nd. October 1983
		9.96	1.004		
		9.95	1.005		
		9.94	1.006		

5.2 Specifications

Specifications should be established for all materials used in manufacture, including raw materials, packaging materials and finished products.

Specifications should be dated and include:

- (a) A designated name (identification of product or material).
- (b) A description of the physical form of the material.
- (c) Sampling instructions
- (d) Tests and limits for identify, purity, assay and other quality relevant characteristics for chemical materials or for packaging materials.
- (e) Reference to the analytical methods.
- (f) Approved supplier(s) of the material.
- (g) Storage conditions
- (h) Frequency of re-testing the stored material.

5.3 Sampling

Sampling should be taken in accordance with written instructions, and should be representative of the batch of material from which they are taken.

Sampling instructions should include:

- (a) The method of sampling and the equipment to be used.
- (b) The amount of sample to be taken and instructions for any subdivision required.
- (c) Any special precautions to be observed.

5.4 Testing

Samples should be tested in accordance with the analytical methods detailed, or referred to, in the relevant specification. The validity of the results obtained should be checked (and if necessary, any calculations checked) before the material is released or rejected by an authorized person.

6. COMPLAINTS

The manufacturer must maintain a system for handling complaints, which should include written procedures indicating the responsible person (normally the Quality Controller) through which complaints are channelled. The responsible person must have appropriate experience and the necessary authority to decide on the action to be taken.

All complaints must be thoroughly investigated. The responsible person should decide whether and what action is necessary. The results and action to be taken should be recorded and filed with the original complaint.

7. SELF-INSPECTION

To ensure that control laboratory procedures are operated correctly and do not become out of date, they should be critically examined periodically. If the organization is large enough, this should be done by a person not normally working on the procedures being examined. The results of the self-inspection should be recorded.

PATTERN OF INTEGRATED QUALITY CONTROL

	VALIDATION	CHECK	PREPARATION	TEST	RELEASE
MANUFACTURE					
MATERIAL	(+)		(+)	+	+
APPARATUS	+	+	+		(+)
ENVIRONMENT	+	+	+		(+)
PROCESS	+	(+)			
INTERMEDIATE PROD.			(+)	(+)	+
FINISHED PRODUCTS				+	+
IN-PROCESS CONTROL	+	(+)			
=====					
QUALITY CONTROL					
REAGENTS	(+)	+	(+)	+	+
APPARATUS	+	+	+		(+)
METHOD	+	(+)			
=====					

GENERAL RECOMMENDATIONS FOR PRODUCTION HYGIENE

Contents

	<u>Page</u>
1. Buildings, premises and equipment	288-289
2. Personnel	289-291
3. Handling of materials	292
4. Manufacture	292
4.1 General principles	292
4.2 Special aspects	294
5. Packaging	296
6. Cleaning	296
7. Microbiological control	297
Appendix	299

1. Buildings, premises and equipment

1.1 Premises should be designed, located, used and maintained in such a way that they satisfy the requirements related to the operations to be carried out therein. Equipment should be designed, located, used and maintained so that they correspond to the manufacturing procedures and to the pharmaceutical products.

1.2 All premises, including stores, corridors, laboratories, office-rooms, and areas in common use as well as external surrounds (e.g. court) should be kept in a clean and tidy condition.

1.3 Manufacturing areas should meet the following requirements:

1.3.1 Manufacturing areas should be easily accessed and cleaned;

1.3.2 Joinings between surfaces of different materials should be smooth and rounded off (e.g. between walls and floors). Sharp corners are to be avoided;

1.3.3 Walls should be entirely smooth i.e. all lighting fixtures, cables, pipes and other fittings should be built into the walls and the ceiling; to form an assembly floor can be regarded as the best solution.

1.3.4 Where air-conditioning exists, the windows shall not be openable but in case of emergency they shall be dismountable;

1.3.5 Sinks and drains should be constructed so as to eliminate any contamination risks;

1.3.6 Floors should be sloped to prevent the accumulation of water;

1.3.7 Every manufacturing area should be equipped with hand-washing and disinfecting facilities, with hand-drier or paper towels;

1.3.8 The furniture should be reduced to a minimum not to hinder the implementation of the hygienic standards for the manufacturing area;

1.3.9 Surfaces in the manufacturing areas should be made of materials that neither emit nor absorb particles and microorganisms.

1.3.10 Materials of the surfaces should be waterproof and should protect against disinfectants and ultraviolet radiation.

1.4 Premises should be kept in good condition. The state of premises should be regularly controlled and the necessary reparations should be carried out without risking the purity of the products (temporary partitions, foils).

1.5 Changing rooms should be separated from the manufacturing area. Toilets should be separated from the manufacturing area by anterooms.

1.6 Manufacturing areas should be supplied with filtered air if it is required.

1.7 Ventilation system shall be regularly checked up and cleaned, filters should also be changed.

Up-to-date registrations of these processes should be carried on.

1.8 Temperature and relative humidity of the manufacturing areas should be compatible with the operations carried out in time. Generally, the relative humidity of 30 and 60 per cent is required.

1.9 Personnel's moving the manufacturing areas should be regulated by written instructions not only to avoid the cross contamination but also to maintain the hygienic requirements. Neither storage of materials, nor unnecessary moving of people should be allowed in the manufacturing areas.

1.10 Waste materials should be collected in suitable containers and should be regularly emptied.

1.11 Equipment and fittings should easily and quickly be cleaned. These operations should be registered (see 6).

1.12 Sealings of equipment are often sources of microbial contamination, therefore, it is advisable to avoid their use, however, the application of teflon sealing is preferable.

2. Personnel

2.1 Each member of the personnel including those employed temporarily in direct contact with the pharmaceutical products, shall undergo medical examination comprising at least the following:

examination of faeces,
allergy, skin affections,
Wassermann-reaction,
rhinopharyngeal secretion,
pulmonary screening.

- 2.2 The medical examinations shall be regularly repeated as fixed by the factory. However, after having had an infectious disease or having returned from holidays spent e.g. in a country stricken with epidemy the employee shall be examined out of turn.
- 2.3 In the course of regular check-up, special care shall be taken to the good hand hygiene, so that open wounds, lesions, allergic symptoms or infections must not be allowed.
- 2.4 The hands shall always be washed before work and meals, as well as after meals or use of the toilet.
- 2.5 The personnel shall trained in the adequate hygienic behaviour and inspire them to report even minor diseases (cold, diarrhoea) too. The state of health of the workers should be recorded as required by the factory.
- 2.6 Hygienic behaviour of the personnel should be regulated in writing for each manufacturing area.
- 2.7 Every manufacturing area should be equipped by washing facilities operated by elbow or foot instead of hand.
- 2.8 Every washing facility should be provided with hand-drier or paper towels. Instead of soap the use of liquid preparations containing disinfectants (see 1.3.7) is preferable.
- 2.9 Wearing of metal leather objects (wristwatch, rings, jewels) during the manufacturing procedures is prohibited. The nails shall not be varnished.

- 2.10 Only disposable handkerchiefs shall be used. After use, these shall be put in foot-operated, regularly cleaned and disinfected receptacles.
- 2.11 In manufacturing processes where the personnel may come in direct contact with the product or starting material, masks and cotton gloves or sterilized rubber gloves must be worn.
- 2.12 The above mentioned protective devices effective only if they are in perfect condition and regularly changed.
- 2.13 Visitors (i.e. persons not working in the same area) should meet the same hygienic demands, valid to the employees.
- 2.14 Work clothing (including footwear) shall be worn only within the same manufacturing area.
- 2.15 Personnel belongings and food must not be taken into the manufacturing area.
- 2.16 Having meals and changing clothing are not allowed in the manufacturing area, therefore changing rooms and eating-places should be installed.
- 2.17 The changing rooms should be installed so that:
- 2.17.1 work clothing could be kept separate from the outdoor clothing;
 - 2.17.2 the lockers should be aired;
 - 2.17.3 a sufficient amount of washing facilities and showers should be at disposal;
 - 2.17.4 the floor should be easily cleaned.
 - 2.17.5 the toilets should be joined the changing rooms through anterooms (see 1.5).
- 2.18 Supply and regular change of work clothing, cleaning (included painting) of changing rooms, lavatories and toilets should be fixed within the local hygienic regulations with due foresight to the risks.

3. Handling of materials

- 3.1 Great care should be borne upon the cleaning of the premises and the facilities when storing materials. These regulations should be put down in written instructions (see 6).
- 3.2 Materials may be contaminated also during the storage as a consequence of unsuitably packaging. To avoid such contaminations, materials have to be packed in a proper way already in the place of the manufacture. In case of purchased material the suitable packaging should be stipulated in the delivery contract. It is practical to use a double wrapping so that the contaminated, dirty outer cover should have been removed out of the manufacturing area.
- 3.3 Intermediates (semi-finished products) should be stored with as much as in the case of the finished products.
- 3.4 Sampling of materials and intermediates should be performed under conditions complying with the purity requirements of the manufacturing area.

4. Manufacture

4.1 General principles:

- 4.1.1 The term "hygiene of manufacture" includes all the measures taken in this field in connection with personnel, premises, equipment facilities, and treatment of materials from the starting materials up to the finished products.
- 4.1.2 From the point of view of hygiene good manufacture means to prevent microbial and mechanical contaminations, to inhibit the proliferation of microorganisms actually present and to exterminate them by suitable means.
- 4.1.3 Detailed programme for hygiene should be elaborated separately planned for each manufacturing area. It should be included the programme for cleaning of the premises and equipments, instructions

concerning the hygienic manufacture and handling of the pharmaceutical products, as well as the measures of hygiene and hygienic behaviour relating to the personnel and their work clothing.

- 4.1.4 Every new employee shall be instructed of the programme of hygiene, moreover the knowledge and application of the programme should be assured with a continuous training organized.

This training should be documented. To fulfill these instructions it is important to control them regularly.

- 4.1.5 The risks of different manufacturing processes should be - from the point of view of hygiene - put down in the master formula and it has to be taken into consideration during the manufacture. These may be as follows:

4.1.5.1 Storage of products; (in open containers it is prohibited);

4.1.5.2 quantitatively improper choice of batch size;

4.1.5.3 Manufacturing processes where the product is held for longer periods at temperature favourable to the growth of microorganisms (this risk is particularly great when handling aqueous solutions).

4.1.5.4 transportation of powders,

4.1.5.5 manual handling of pharmaceuticals (in cases where instructions for operation are inadequate and the personnel lacks for the necessary experience);

4.1.5.6 use of machines (difficult to clean);

4.1.5.7 use of the equipment which involves the risk originated in its material and related to the mechanical or chemical contamination of the pharmaceutical product;

4.1.5.8 improperly designed premises, the lack of an air conditioning system or its inadequate operations.

- 4.1.6 Even the entrance of the manufacturing area where no sterile products are prepared, is proposed to be air-locked off the people and goods.

4.1.6.1 The outer cover on the package of the incoming materials should be removed in the air-lock of goods. If the packaging makes it possible, the cleaning should be carried out by washing and disinfection.

- 4.1.6.2 Personal air-locks have a special importance in the case when the central changing room is far from the manufacturing area. These air-locks should be equipped with hand-washing facilities and possibility for changing foot-wear and work clothing.
- 4.1.7 In the easily contaminating pharmaceutical products preservatives are often used. The aim of their application is only to protect the product in the course of use, but it is inadmissible that their use should cover microbiological contaminations.
- 4.1.8 In the manufacturing processes, where the temperature favours the spread of microorganisms the temperature should be decreased to a minimum, then a rapid cooling should be attained.
- 4.1.9 In manufacturing processes, the application of closed systems should be aimed at. In such processes where materials sensitive to microbial contamination may contact with contaminated air, appropriate measures shall be taken to prevent the contamination (overpressure, laminar flow, cabinets);
- 4.1.10 The open manual handling should be reduced to a minimum; in case this cannot be avoided, measurements should be taken for the protection of the pharmaceutical products (use of mask and gloves);
- 4.1.11 A sink should be installed for the cleaning and the disinfection of the mechanical equipment, moreover a separate cabinet for the storage of the already clean facilities should be used.
- 4.2 Special aspects
- 4.2.1 Weighing
- 4.2.1.1 Weighing of materials should be performed in the conditions with same purity requirement as during the manufacture.
- 4.2.1.2 Weighed materials should be conveyed in the manufacturing area in well closed, disposable containers. In lack of these, only such containers are permitted repeatedly used are easy to clean (e.g. made of glass or stainless steel).
- 4.2.2 Manufacturing processes in aseptic area

- 4.2.2.1 Sterile pharmaceutical products shall be manufactured with special care and attention to reduce the microbiological contamination to a minimum. Very much depends on the training, practice and the hygienic concept of the personnel. Therefore the personnel working in this field should receive a continuous training which should contain the basic elements of the microbiology.
- 4.2.2.2 In the manufacture of sterile products, it is not sufficient that the finished product should meet the requirements of the quality control. The method of manufacture is of particular importance. The low germ contact of starting materials should be assured, and during the manufacture the manufacturing area, personnel, equipment and intermediate products should be controlled by microbiological tests.
- 4.2.2.3 There should be a written programme for the cleaning of premises and equipment as well as for the hygienic behaviour of the personnel.
- 4.2.2.4 All aseptic areas should be regularly disinfected in order that the number of microorganisms will be reduced to a minimum. The efficiency of UV lamps applied should be checked.
- 4.2.2.5 The disinfectant solution shall be stored in previously cleaned sterile containers, they shall not be stored for a long time and the partly emptied containers shall not be filled up again. It is necessary to use different disinfectants from time to time to eliminate the risk of microorganisms' resistancy.
- 4.2.2.6 Aseptic areas should be provided with suitable air filters of high efficiency and with air of positive pressure. The final filter (99,97% of particles over 0,3 μm should be retained) should be placed as near as possible to the air inlet. The constant positive pressure should be monitored and recorded during the manufacture.
- 4.2.2.7 Personnel working in aseptic area shall enter it only through a "black-white" changing room designated for them. Entering

the changing rooms personnel shall undress and scrub their hands with disinfectant first and then put on work clothing. Everyday employee should be provided with new sterile work clothing, the material of which shall not shed fibres or other mechanical particles.

5. Packaging

In the case of open bulk products (tablets, coated tablets, capsules) the packaging is the last stage of the manufacture. Consequently, the same purity level should be assured for this operation as for the manufacture. The packaging material coming into direct contact with these products should be free from microbial impurities.

6. Cleaning

- 6.1 The term cleaning refers to the removal of mechanical impurities, whilst disinfection refers to the treatment with substances killing off microorganisms. The use of disinfectants cannot substitute mechanical cleaning.
- 6.2 The frequency of the cleaning, the process to be applied and the related materials and equipment as well as the name of person responsible for this work should be given in writing. The fact of cleaning should be marked on the machines and other equipment.
- 6.3 The extent and frequency of cleaning and - where necessary - disinfection within the manufacturing area are determined by the degree of contamination hazard together with the purity requirements (classes of cleanliness).
- 6.4 The disinfectants shall be complied with the following requirements:
 - 6.4.1 they shall be effective against a wide range of microorganisms.
 - 6.4.2 they shall be exert their effect within a short time,
 - 6.4.3 they shall be easily soluble, moreover stable and innocuous to the human organism,
 - 6.4.4 they shall be effective also in the presence of organic materials,
 - 6.4.5 they should not deteriorate the material to be disinfected,
 - 6.4.6 they shall not cause long-lasting changes in colour and smell.

The Annex contains the list of the suggested disinfectants.

- 6.5 Separate storage rooms should be reserved for materials for cleaning and disinfections.
- 6.6 The cleaning devices should not be sources of shed particles. They should be cleaned, stored and transported in such a manner that contamination risks could be eliminated.
- 6.7 Sweeping and drymopping in the manufacturing areas are not allowed. Vacuum cleaner should be fitted with disposable paper dust-filter.
- 6.8 In certain cases the application of organic solvents can be needed, however these should be removed after cleaning.

7. Microbiological control

- 7.1 To guarantee the maintenance of a satisfactory standard of hygiene it is necessary to control all those factors that may influence the quality of the finished product.
- 7.2 All sampling for the control should be designed so that a proper measurement for the contamination as well as for the fluctuation of that could be achieved.
- 7.3 The control should be extended to the followings:
 - 7.3.1 investigation of all starting materials,
 - 7.3.2 microbial testing of in-process materials,
 - 7.3.3 supervision of all technical and environmental factors that may effect the manufacturing process and the (production) area, i.e. inspection of personal hygiene, control of equipment and the air,
 - 7.3.4 control of the finished products (ascertainment of sterility or microbiological purity).
- 7.4 A detailed programme should include:

- a) the control method
- b) the sampling spots (plan) where sampling was carried out
- c) the requirements of the control.

Appendix

1. Disinfectants for hands

- 0.3 % Cetylpyridinium bromide (Sterogenol, 10% alcoholized solution);
- 0.2 % Chlorogene solution;
- 70% Isopropyl alcohol

2. Disinfectants for equipment and devices

Isopropyl alcohol, formaldehyde. phenol, hexachlorophene quaternary-ammonium compounds.

- 70% Isopropyl alcohol with 5-8 % formaldehyde;
- 70% Isopropyl alcohol with 5-8 % formaldehyde and 0.5% hexachlorophene;
- 0.5 % hexachlorophene;
- 1.5 % Cetylpyridinium bromide; treatment for 4 hours;
- 1 % formaldehyde solution, treatment for 3 hours;
- 2 % Sodium carbonate solution, boiling for 20 minutes.

3. Surface disinfectants

- 1-3 % Cetylpyridinium bromide (Nitrogenol 80 % solution);
- 2 % Liquor formaldehydi saponatus;
- 3 % Formaldehyde solution;
- 6 % Sodium hypochlorite solution;
- 1 % Tego 103 G;
- 2 % Incosan W

4. Air disinfectants

Glycols (in spray; 100 mg/m³; evaporated 5 mg/m³);
Formaldehyde 25 g/m³ with gasification.

Locally available disinfectant: U.V.C. Wyandotte



Jabón líquido concentrado para todos los usos.

INDUSTRIA QUIMICA ESPECIALIZADA • INVESTIGACION CREADORA • PRODUCTOS DE CALIDAD • SERVICIO PROFESIONAL

DESCRIPCION GENERAL

Líquido concentrado, transparente, color ambar ligero, olor agradable neutral.

CARACTERISTICAS

NEUTRAL

CONCENTRADO

SE MEZCLA INSTANTANEAMENTE

RAPIDA PENETRACION DE LA SUCIEDAD

SE ENJUAGA FACIL Y COMPLETAMENTE

NO CONTIENE JABON

INOFENSIVO PARA LAS MANOS

FLEXIBLE EN SU APLICACION

BENEFICIOS

No ataca las superficies lavables.

Dura más.

Las soluciones para la limpieza cuestan apenas unos cuantos céntimos por galón.

Limpia rápido y por completo.

No deja películas, economiza trabajo. Las superficies duran más limpias más largo tiempo.

Elimina las películas resbaladizas de jabón. No empaña los colores.

Los empleados se complacen en usarlo.

Economiza el costo en bolívares que gastarían usando otros jabones para ferentes operaciones de limpieza.

INSTRUCCIONES PARA RESTREGAR EL FISO Y PARA MOPEARLO

Use 15cc por cada 15 lts. de agua caliente ó aproximadamente 1/3 de taza por cada 75 litros de agua.

PARA LIMPIAR PAREDES, CIELOS RASOS, SUPERFICIES PINTADAS

Use 30cc por cada 30 lts. de agua caliente. Se obtiene mejores resultados usando una esponja de lana o de celulosa, y exprímase el contenido, limpie unos cuantos pies cuadrados, por partes, luego enjuague con agua fría. Cambiense el agua de enjuagar frecuentemente.

PARA FINES DE LIMPIEZA EN GENERAL

Mobiliarios de cuero plástico, archivadores de acero, guarda ropa, aluminio, acero inoxidable, persianas, muebles y superficies de madera, igualmente porcelanas, azulejos, mosaicos y cristalería. Use 30 cc para cada 30 lts. ó 30 1/2 lt. de agua caliente, según sea el grado de suciedad.

19/12/85

U. L. C.

- 301 -

Detergente Líquido Concentrado para Uso General

U. L. C. ha sido diseñado como un material de alta detergencia. Por contener agentes humectantes, agentes de penetración y emulsificantes, este actúa rápida y eficazmente en todo tipo de superficies.

Es completamente soluble. Hace agradable su empleo en usos manuales. Puede utilizarse en cualquiera de las condiciones del agua.

INSTRUCCIONES PARA SU USO:

Para cada limpieza ligera un buen punto de partida es de 15 cc. por cada 15 lts. de agua.

En equipos de plantas procesadoras de alimentos. Piezas desarmadas para usar en la batea, etc., con 30 cc. de producto 15 según la carga de suciedad.

U. L. C., ha sido autorizado para el uso en plantas alimenticias en general tales como: procesadoras de leche, industrias cármicas, mataderos de aves, etc. etc.. Es muy útil como limpiador general en toda clase de superficies y para su uso con aparatos al vapor o mecánicos de alta presión.

CARACTERÍSTICAS:

Densidad	: 1.040
Color	: Amarillento
pH	: Neutro
Biodegradable	: Sí

PRECAUCIONES.

Contiene surfactantes aniónicos. Proteja los ojos y las membranas mucosas al contacto con este producto, o con soluciones del mismo. Irrita los ojos. PELIGROSO SI SE INGIERE.

PRESENTACION:

Tambor de 208 litros.



Wyandotte de Venezuela, C.A.

Apartado 60 554 - Caracas, 1062 A
Teléfono: 752.00 55

ALGUNAS CONSIDERACIONES EN LA FABRICACION DE TABLETAS

Las condiciones mínimas necesarias para que una sustancia sea directamente tableteada son tres :

- a) La sustancia debe fluir fácilmente tanto en el embudo como en el alimentador
- b) La sustancia debe presentar propiedades cohesivas, es decir aglutinantes.
- c) La sustancia no debe pegarse a los tolqueles y matrices.

Entre las sustancias que de manera espontánea presentan las condiciones anteriormente señaladas se encuentran las siguientes :

- a) Cloruro y bromuro sódicos
- b) Cloruro, yoduro y bicarbonato potásico
- c) Cloruro amónico y urotropina.

Cuando una sustancia no presente por si misma las condiciones descritas anteriormente, se hace necesario, para poderla tabletear, el modificar su estado de agregación, es decir, si es un polvo muy fino, sin propiedades cohesoras o aglutinantes hay que comunicarle estas propiedades mediante la adición de determinadas sustancias llamadas aglutinantes, que uniendo las partículas que forman el polvo fino, las reúnen en pequeñas porciones llamadas gránulos, y que reúnen las condiciones mínimas para ser tableteadas.

Este proceso de modificar el estado de agregación de una sustancia puede obtenerse por tres vías :

- a) Por vía húmeda (la más usual)

- b) Por vía seca o doble compresión (usada en casos especiales)
- c) Por vía seca o compresión directa (la más fácil)

Las sustancias más usadas para modificar el estado de agregación de una sustancia por vía húmeda son las siguientes :

- 1- Pasta de almidón
- 2- Solución de goma arábiga
- 3- Glucosa
- 4- Jarabe
- 5- Solución de gelatina
- 6- Polivinil Pirrolidona (P.V.P.)
- 7- Dextrina
- 8- Tylosa

1.- LA PASTA DE ALMIDON :

- Esta pasta se usa generalmente al 10% en la proporción del 1% del peso total de la sustancia o granular, no queriendo ésto decir que ésta cantidad es fija, sino que varía de acuerdo con las características de la sustancia a granular.

2.- SOLUCION DE GOMA ARABIGA :

La solución de goma arábiga es un aglutinamiento de uso general, y generalmente sirve para aglutinar cualquier tipo de sustancia, variando la cantidad a usar, de acuerdo con las condiciones de agregación de la sustancia.

La concentración más usada de goma arábiga es una solución al 20% de la misma en agua, pudiendo aumentarse o disminuirse es a proporción de acuerdo con las características de la sustancia.

3.- GLUCOSA :

La glucosa siruposa se usa como aglutinante cuando se quiere obtener una tableta particularmente dura.

La solución de glucosa se prepara mezclando a partes iguales, volúmenes de glucosa y agua.

4.- JARABE :

El jarabe se usa como aglutinante cuando se quiere obtener una tableta soluble y que la solución de dicha tableta sea límpida y sin turbidez alguna, como sucede con distintas tabletas que se usan para preparar soluciones desinfectantes.

La proporción de azúcar para preparar jarabe aglutinante es al 50% pudiéndose variar esta proporción según las necesidades.

5.- SOLUCION DE GELATINA :

La gelatina al igual que la goma arábiga, es un aglutinante de uso general, y la proporción en que se usa es en solución al 10% y en la cantidad requerida de acuerdo con las características de la sustancia que se aglutina.

6.- POLIVINIL PIRROLIDONA (P. V. P.)

Este aglutinante de mucho uso, la proporción en que se usa es en soluciones aproximadamente de 10% en agua, alcohol en agua, alcohol y alcohol al 50%.

7.- DEXTRINA :

Se usa sólo como un sustituto de la glucosa, sólo en casos especiales, en los cuales el uso de la glucosa resultaría contraproducente.

TABLA I CORRELACION DE LOS TAMIRES PARA GRANULACION

Número del Tamiz	Hilos por Pulgadas.	Diámetro del hilo por pulgadas.	Diámetro del hilo por mm.	Abertura en pulgadas.	Abertura en mm.
6	6 x 6	0.047	1.19	0.120	3.05
8	8 x 8	0.035	0.89	0.090	2.29
12	12 x 12	0.023	0.58	0.060	1.52
16	16 x 16	0.018	0.46	0.0445	1.13
20	20 x 20	0.016	0.41	0.034	0.86
30	30 x 30	0.011	0.28	0.022	0.56
40	40 x 40	0.009	0.23	0.016	0.41
60	60 x 60	0.0075	0.19	0.0091	0.23

Los dos primeros tamices, esto es, los números 6 y 8, sirven para tamizar granulados húmedos. Para tamizar granulados secos, el número del tamiz que convenga depende del diámetro del punzón. Se aconseja emplear los siguientes tamaños.

Tabletas hasta el de 3/16 de pulgada de diámetro, tamiz #20

Tableta de 7/32 a 5/16 de pulgada tamiz # 16

Tabletas de 11/32 a 13/32 de pulgada tamiz # 14

Tabletas de 7/16 de pulgadas, o mayores, tamiz # 12

GRANULACION POR VIA HUMEDA :

Se llama granulación por vía húmeda, al proceso mediante el cual se moja la sustancia que se desea granular con el aglutinante disuelto en el líquido apropiado.

Una vez confeccionada la masa por la edición del aglutinante, ésta se granula por una malla gruesa aproximadamente No. 8, y se seca a temperatura necesaria de acuerdo con las características de la sustancia que se granula. El tiempo de secamiento será siempre proporcional a la temperatura y la cantidad de líquido a evaporar. El granulado seco se degranula por malla No. 12, 16 ó 20, de acuerdo al tamaño de grano que se desea.

GRANULAR EN SECO O DOBLE COMPRESION :

El proceso de granulación en seco consiste en comprimir la mezcla de los principios activos y el excipiente con troqueles de gran tamaño con el objeto de obtener una tableta de gran volumen, la que después se pasa por una malla de tamaño adecuado al grano que se desea; una vez obtenido este granulado, se comprime de la misma manera que el granulado obtenido por la vía húmeda.

VIA SECA O COMPRESION DIRECTA :

El proceso de comprensión directa, necesita excipientes con propiedades de: Densidad, fluidez y cohesión. Una vez terminado el granulado se hace necesario añadirle el lubricante para darle el fluido necesario teniéndose en cuenta que siempre el lubricante es lo último que se añade a un granulado después que éste totalmente terminado.

Los defectos que pueden ocasionar la obtención de tabletas defectuosas son las siguientes :

VARIACION EN PESO EN LAS TABLETAS

El peso medio de las tabletas sin cubierta se ajusta a las tolerancias que aparecen abajo, a menos que se exprese otra cosa en la monografía correspondiente. Pénsese individualmente 20 tabletas enteras y calcúlese el peso medio; no más de dos de las tabletas -- difieren del peso medio en más del porcentaje fijado y ninguna tableta difiere en más del doble de ese porcentaje.

Peso Medio	Diferencia en Porcentaje
13 mg o menos	15
más de 13 mg hasta 130 mg inclusive	10
más de 130 mg hasta 324mg inclusive	7.5
más de 324 mg	5.

DESINTEGRANTES

Se dá el nombre de desintegrador a una sustancia o mezcla de sustancia que se añade a la mezcla para que la tableta se deshaga en contacto con el agua o para acelerar su disolución después de ingerida.

Se han empleado como desintegradores las sustancias siguientes: almidón de maíz, almidón de patata, vergón -- HV, 20 metil celulosa, 20 agar, 20 bentonita, 21 celulosa puritió 24, 25 aereosal CT, 26 aereosal MA, 26 ácido algénico, 27 goma de guar, 28 pulpa cítrica 29.

El desintegrador más usual es el almidón en polvo, ya sea de raíz o de patata. El almidón tiene gran afinidad por el agua y se hincha cuando se humedece, con lo cual la tableta se desmorona. De ordinario se mezcla el desintegrador con los ingredientes activos y con la materia de relleno, y a menudo se añade también alguna cantidad de lubricante. Por lo regular, basta 5% de almidón pulverizado; pero si se desea la desintegración rápida, se puede aumentar la proporción hasta el 10 a 15%.

Generalmente se añaden almidones a las mezclas de polvo en estado seco cuando se desea su efecto desintegrante. Generalmente, las pastas de almidón que son útiles como aglutinantes no son eficaces como desintegradores.

El almidón es muy útil como desintegrador cuando el ingrediente activo es casi insoluble en agua al hincharse el almidón en contacto con el agua, la tableta que contiene 10 a 20% de almidón con 90 a 80% de los ingredientes activos se desintegra con facilidad.

Factores que influyen en la eficacia de los desintegradores

Las tabletas que contienen materiales activos insolubles se desintegran con mucha mayor rapidez que las tabletas que contienen materiales activos solubles. Los primeros no tienen gran afinidad con el agua y los líquidos fisiológicos de la boca y del estómago, y por tanto tienen muy --

escasa presión de disolución. El almidón y los agentes desintegrantes similares absorben los líquidos fisiológicos, hinchan la tableta y ésta se rompe. Sin embargo, las tabletas que contienen grandes cantidades de materiales activos solubles desarrollan una presión de disolución que impide el funcionamiento apropiado del almidón como agente desintegrante. Un método para corregir esta situación es aumentar el contenido de almidón como agente desintegrante. Un método para corregir esta situación es aumentar el contenido de almidón. Si este recurso sencillo no da resultado satisfactorios, podrán considerarse otras técnicas, Estas son las siguientes :

- 1) Precompresión de la sustancia activa y separación con un tamiz de los gránulos duros antes de incorporarlos en la mezcla para hacer la tableta.
- 2) Humedecimiento del granulado para formar gránulos duros que serán los que se hacen después de separarlos en el tamiz
- 3) Precompresión con poca cantidad de almidón, que se distribuye muy bien en la sustancia activa, después de lo cual se añade a la mezcla final más almidón seco y pulverizado.
- 4) Reducción de los lubricantes a una proporción mínima
Ciertos lubricantes son adhesivos, y otros en proporción inadecuada hacen que la tableta sea impermeable al agua.
- 5) Reducción de la presión de la máquina compresora Algunas tabletas duras no absorben fácilmente la humedad.
- 6) Reducción o cambio de diluyentes. Algunos diluyentes, como la sal la sacarosa la lactosa etc., producen tabletas muy duras que se desintegran con lentitud. Quizás convenga reducir la proporción de estos diluyentes y poner más almidón caolín etc. para hacer tabletas cuya desintegración sea lo suficientemente rápida.

Lubricantes Los lubricantes en un sentido amplio, ejercen tres funciones auxiliares en la fabricación de tabletas.

- 1) Mejoran el índice de corrimiento de material granulado.
- 2) Evitan la adhesión del material de las tabletas a las matrices y punzones.
- 3) Reducen la fricción entre las particulares que facilitan la expulsión de la tableta de la cavidad de la matriz. Recientemente se clasificaron los lubricantes en tres grupos basándose en su capacidad para desempeñar las funciones que se --acaban de mencionar. 31 Estos grupos son :

- 1) Deslizantes Los deslizantes, o reguladores de fluidez, mejoran el corrimiento de los gránulos en la tolva. Estos materiales no se deforman generalmente de manera significativa - bajo la presión de la máquina. Ejemplos de deslizantes son: talco, almidón, licopodio, estearato de magnesia, estearato de calcio, ácido bórico, azúcar y cloruro de sodio.
- 2) Antiadhesivos Estos agentes evitan la adhesión de la tableta a las matrices y punzones durante la compresión. Se deforman fácilmente bajo presión. Ejemp.: Parafina, ácido esteárico manteca de cacao y jabones.
- 3) Lubricantes Estos reduce la fricción entre la tableta y la pared de la matriz durante la expulsión, ejemp. : talco, --- estearato de magnesia y estearato de calcio.

Coronamiento y resquebradura de tabletas Estos defectos de las tabletas son dos de las mayores dificultades con que se tropieza. Son muy difícil advertirlos durante el proceso de fabricación, -- que se notan fácilmente agitando con fuerza unas cuantas tabletas entre las dos manos. Una tableta ligeramente desfortificada no -- siempre significa que este resquebrada o con corona. Hay muchos factores que hacen que la tableta salga con defectos.

- 1) El exceso de polvo fino hace que se retenga aire en la mezcla, lo que ocasiona rasgaduras.
- 2) Los punzones que tienen marcas profundas. Los diseños de los punzones y las gestas para ranurar las tabletas pueden ser -- demasiados anchos y profundos. Las marcas delgadas son tan -- eficaces como las profundas.
- 3) Troqueles desgastados Estos se deben reponer. Los troqueles -- quemados ó que tienen incrustaciones de carburo de tungsteno -- duran más y surten mejor efecto que los de acero ordinario.
- 4) Presión Excesiva Reduciendo la presión de la máquina se pue -- de corregir el defecto.
- 5) Punzones Desgastados o defectuosos Los punzones deber ser -- lisos y pulidos. Los que tienen mella con frecuencia ocasio -- nan coronamiento.
- 6) La Fórmula Acaso sea necesario modificar ésta Quizás sea -- incorrecta la proporción de los diluyentes, por ejemplo: pue -- de haber exceso de lactosa, almidón u otros materiales de re -- lleno defecto que se debe de corregir.
- 7) Granulado húmedo o blando : Esta clase de granulado no corre -- fácilmente a los troqueles, de lo que resultan falta de unifor -- midad en el peso y tabletas blandas o coronadas.
- 8) Punzones . El juego de punzones que se hará en máquina girato -- rias debe ser medido con exactitud hasta 0.005 pulg. (0.127 mm) La falta de uniformidad de los punzones es perjudicial a la -- máquina y no produce tabletas de peso exacto.

Un punzón desalineado puede hacer que en cada revolución salga una tableta con corona o resquebrajada.

REFERENCES

STABILITY OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES
AND SIMPLE METHODS OF DETECTING
THEIR DEGRADATION

WHO/PHARM/81.507

by Dr. M. Pesez

<u>NOMBRE DE LA DROGA</u>	<u>CONSUMO Kg. AÑO 1984</u>
Acetaminofeno	8.490
Acido Acetilsalicílico	140.603
Acido Ascorbico	95.760
Acido Nicotínico	9.559
Bromexina	629
Fenilbutazona	4.574
Fenobarbital	1.264
Furosemina	331
Lidocaína	2.447
Mebendazol	2.277
Metildopa	18.031
Metronidazol	5.095
Nicotinamida	30.307
Oxolamina	10.773
Piperacina	39.479
Propanolol	161
Sulfametazina	22.850
Sulfametoxasol	6.516
Teofilina	12.319
Trimetoprin	<u>3.732</u>
TOTAL ...	415.197

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE

Annex XXIV

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES

FARMACEUTICAS

M.S.A.S.

MATERIA PRIMA PARA IMPORTACION

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO \$	PRECIO TOTAL\$
01	PROPILENGLICOL U.S.P.				
	TAMBORES METALICOS 200 LITROS	Kg.	9.000	2,10	18.900,00
02	ACETAMINOFEN POLVO BLANCO CRISTALINO U.S.P.				
	TAMBORES DE CARTON X 25 Kg. c/u	Kg.	1.500	6,00	9.000,00
03	ESENCIA DE FRESA U.S.P.				
	TAMBORES DE METAL O ENVASES PLASTICOS X 5 Kg. c/u	Kg.	200	30,666	6.133,30
04	TEOFILINA ANHIDRA U.S.P.				
	ENVASES DE CARTON X 10 Kg. c/u	Kg.	300	10,7333	3.219,66
05	PLASDONE U.S.P. (POLIVINIL PIRROLIDONA K-30)				
	TAMBORES DE CARTON X 50 Kg. c/u 66	Kg.	200	20,00	4.000,00
06	ACIDO ACETIL SALICILICO PRE-COMPRIMIDO MALLA 40				
	U.S.P. TAMBORES DE CARTON X 50 Kg. c/u	Kg.	1.000	3,64933	3.649,33
07	ACIDO ASCORBICO UNIVERSAL U.S.P. POLVO BLANCO CRISTALINO TAMBORES X 25 Kg. O 50 Kg.c/u				
	GLUCOSA ANHIDRA U.S.P. TAMBORES DE CARTON Y	Kg.	500	11,80	5.900,00
08	BOLSAS PLASTICAS X 50 Kg.c/u, HERMETICOS, TAMAÑO DE PARTICULAS DE MICRAS.				
	GLUCONATO FERROSO X 2H ₂ O, POLVO GRIS AMARILLO U.S.P. O B.P. TAMBORES DE CARTON X 50 Kg.c/u	Kg.	80.000	0,95	76.000,000
09	ACIDO OLEICO U.S.P. TAMBORES METALICOS O PLASTICOS X 50 Kg. o 100 Kg.				
		Kg.	5.000	4,266	21.330,00
10					
		Kg.	600	2,00	1.200,000

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL\$
11	TRITANOLAMINA U.S.P. TAMBORES X 50 Kg. c/u	Kg.	300	6,666	1.999,80
12	PIPERAZINA HEXAHIDRATO U.S.P. TAMBORES X 50 Kg. c/u	Kg.	3.000	3,1283	8.899,90
13	PAPAVERINA CLORHIDRATO U.S.P. TAMBORES X 5 Kg. c/u	Kg.	50	114,26533	5.713,26
14	HIDROCLOROTIAZIDA U.S.P. POLVO BLANCO TAMBORES X 50 Kg.c/u (DE CARTON)	Kg.	200	28,00	5.600,00
15	GELATINA EN POLVO U.S.P. BLOOM 250 TAMBORES X 50 Kg. c/u	Kg.	300	10,00	3.000,00
16	CITRATO DE OXOLAMINA POLVO INDEX MERCK TAMBORES X 25 Kg. c/u	Kg.	1.000	42,4666	42.466,60
17	RIFAMPICINA U.S.P. POLVO UNTUOSO ENVASE METALICO X 5 Kg.c/u DENSIDAD 0.6 gr/cc.	Kg.	500	293,3333	146.666,50
18	ESTRICHINA POLVO FINO MICRONIZADO SUL FATO TAMBORES O ENVASES METALICOS X 1 Kg. c/u	Kg.	100	62,60	6.260,00
19	OXITETRACICLINA CLORHIDRATO U.S.P. TAMBORES X 25 Kg. c/u	Kg.	500	31,7333	15.866,65
20	ERITROMICINA ESTOLATO POLVO U.S.P. ENVASE METALICO X 10 Kg. c/u	Kg.	500	86,66	43.330,00
21	ISONIACIDA (HIDRAZIDA DEL ACIDO ISOTINICO) U.S.P. TAMBORES DE CARTON X 25 Kg.	Kg.	500	11,37333	5.686,50

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL\$
22	QUINIDINA SULFATO U.S.P. TAMBORES DE CARTON X 25 Kg. o 50 Kg.c/u	Kg.	850	139,3732	18.780,30
23	MEBENDAZOL U.S.P. PARA TABLETAS. TAMBORES X 25 Kg. c/u	Kg.	1000	62,666	62.666,00
24	OXIDO DE ZINC U.S.P. MICRONIZADO TAMBORES X 20 Kg. o 50 Kg.	Kg.	100	8,00	800,000
25	MEBENDAZOL PARA SUSPENSION U.S.P. POLVO MICRONIZADO TAMBORES X 25 Kg. c/u	Kg.	300	62,666	18.799,80
26	ELCEMA G-250 U.S.P.	Kg.	400	6,049333	2.419,72
27	ESENCIA DE CARAMELO U.S.P. ENVASE DE VIDRIO COLOR AMBAR X 1 Kg. o 5 Kg.	Kg.	5	29,73333	148,665
28	ERITROMICINA ESTEARATO U.S.P. TAMBORES X 25 Kg. o 50 Kg.	Kg.	600	93,3333	55.999,80
29	CLORURO DE SODIO U.S.P. (ANHIDRO) TAMAÑO DE PARTICULAS DE 100 MICRAS. TAMBORES X 50 Kg. EN BOLSAS PLASTICAS O SACOS POLIETILENO /INTERIOR	Kg.	14.000	0,8	11.200,000
30	CLORURO DE POTASIO ANHIDRO U.S.P. TAMAÑO DE PARTICULAS DE 100 MICRAS, TAMBORES X 50 Kg. EN BOLSAS PLASTICAS EN SU INTERIOR	Kg.	6.000	1,2666	7.599,60
31	CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO TAMAÑO PAR TICULAS 100 MICRAS, TAMBORES X 50 Kg. BOLSAS PLASTICAS O SACOS DE POLIETILENO EN SU INTERIOR.	Kg.	10.0000	4,10	41.000,000
32	LINDANO U.S.P. TAMBORES X 25 Kg. o 50 Kg c/u	Kg.	100	16,10	1.680,000
33	ALCANFOR U.S.P. ENVASE X 10 Kg. o 20 Kg.	Kg.	300	8,00	2.400,00

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL\$
34	CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL U.S.P. ENVASE X 10 Kg. o 20 Kg. c/u	Kg.	100	58,44	5.844,00
35	TIMEROSAL U.S.P. ENVASE X 1 Kg.	Kg.	100	150,00	5.844,00
36	ROSINA YELLOW ENVASE X 1 Kg.	Kg.	20	104,333	2.186,66
37	SABOR DURAZNO EN POLVO U.S.P.	Kg.	40	30,666	1.226,64
38	DIFENIL HIDANTOINA SODICA U.S.P.	Kg.	220	18,00	3.960,00
39	DIAZEPAM U.S.P. POLVO ENVASE X 1 Kg. o 5 Kg.	Kg.	25	116,666	2.916,65
40	FUROSEMIDA U.S.P. TAMBORES X 20 Kg o 50 Kg. c/u	Kg.	120	61,00	7.320,00
41	FENOBARBITAL ACIDO U.S.P. TAMBORES X 10 Kg. o 25 Kg.	Kg.	100	31,333	3.133,30
42	LEVOMEPRAMAZINA HCL U.S.P. TAMBORES X 5 Kg. c/u	Kg.	100	126,666	12.666,66
43	METRONIDAZOL U.S.P.	Kg.	100	31,333	3.133,30
44	TRIFLUOPERAZINA CLORHIDRATO U.S.P. ENVASE X 5 Kg. o 10 Kg. c/u	Kg.	50	190,00	3.900,00
45	CARBAMAZEPINA U.S.P.	Kg.	200	113,833	22.666,00
46	METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO B.P.	Kg.	5	333,686	1.666,66
47	DEXTROCLOROFENIRAMINA MALEATO U.S.P.	Kg.	10	306,666	3.066,66
48	HIDROXIDO DE MAGNESIO B.P. o U.S.P. TAMBORES X 25 Kg. o 50 Kg. c/u	Kg.	600	7,3333	4.399,80
49	HIDROXIDO DE ALUMINIO GEL SECO B.P. TAMBORES X 25 o 50 Kg. c/u	Kg.	600	6,666	3.999,60
50	MALEATO DE BROMFENIRAMINA U.S.P. ENVASE X 1 Kg. c/u	Kg.	1	160,00	160,00

O.N.	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL \$
51	CLORHIDRATO DE FENILEFRINA U.S.P. ENVASE X 1 Kg. c/u	Kg.	1	173,33	173,33
52	CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA U.S.P. ENVASE X 1 Kg. c/u	Kg.	1	240,00	240,00
53	CAPSULAS DE GELATINA VACIAS N°1 COLOR MARRON-MARRON EN TAMBORES O CAJAS BIEN PROTEGIDAS DE LA HUMEDAD CON PAPEL DE ALUMINIO EN SU INTERIOR	Millar	1,600	3.4333	8.198,80
54	CAPSULAS DE GELATINAS VACIAS N°1 COLOR ESCARLATA-ESCARLATA EN TAMBORES O CAJAS BIEN PROTEGIDAS DE LA HUMEDAD CON PAPEL DE ALUMINIO EN SU INTERIOR	Millar	500	3.4333	1.716,65
55	CAPSULAS DE GELATINA VACIAS N°1 COLOR AMARILLO-AMARILLO (OPACO) EN TAMBORES O CAJAS BIEN PROTEGIDAS DE LA HUMEDAD CON PAPEL DE ALUMINIO EN SU INTERIOR	Millar	500	3.4333	1.716,65
56	CAPSULAS DE GELATINA VACIAS N°1 COLOR AMARILLO-FUERTE-BLANCO EN TAMBORES O CA- JAS BIEN PROTEGIDAS DE LA HUMEDAD CON PAPEL DE ALUMINIO EN SU INTERIOR	Millar	1,500	3,4333	5.149,95
57	CAPSULAS DE GELATINAS VACIAS N°1 COLOR MARRON-VERDE EN TAMBORES O CAJAS BIEN PRO TEGIDAS DE LA HUMEDAD CON PAPEL DE ALUMI- NIO EN SU INTERIOR	Millar	500	3,10	1.550,00
58	DINITRATO DE ISOSORBIDE U.S.P. AL 40% ENVASE X 5 o 10 Kg.c/u	Kg.	100	26,80	2.680,00
Total en Dólares					911.499,945

IVIC/INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

The Venezuela Institute for Scientific Research was established in 1959 and is under the supervision of Ministry of Health. The research activity covers 10 basic fields according to the following departments:

- Centre for Biophysics and Biochemistry
- Centre for Ecology and Environmental Sciences
- Centre for Physics
- Centre for Engineering
- Centre for Experimental Medicine
- Centre for Microbiology and Cell Biology
- Centre for Chemistry
- Department of Antropology
- Department of Science Studies
- Department of Mathematics

IVIC is engaged in two other broad areas of activity: teaching and technological development and services which are handled through the Center for Advanced Studies and the Center for Technology.

The above-mentioned two departments and the Center for Chemistry are involved in pharmaceutical production development and training activities.

THE IVIC CENTER OF TECHNOLOGY

The IVIC Center for Technology was created in 1972 with the purpose of contributing to satisfy the needs of investigation and technological innovation which are required for the national development.

On the basis of these objectives, the IVIC Center for Technology has the following functions: (1) Promote research and technological development, as well as any other activity carried out by the Institute in connection with the objectives of the Center. (2) Periodically coordinate with the objectives of the research programs and specific projects of applied research, or of technological research and development. (3) Coordinate and evaluate the possibilities of the Institute in applied research and in technological research and development. (4) Serve as a link between potential users and public and private organizations, both inside the country and abroad, which require the services of the Institute in applied research or in technological research and development.

INTERACTION WITH INDUSTRY

It is of fundamental importance for the IVIC Center for Technology to maintain an effective and close relationship between its research centers and private and public entities, as well as the national productive sectors which are users of this technology. The principal objective is to carry out activities which can develop, transmit and utilize knowledge. These activities are oriented with a purpose of application offering practical solution to specific problems through the development of new materials, components, processes, systems, etc., or services and technical assistance. The highest and strictest standards are maintained regarding quality and excellence of results of all the activities.

Also, relations are maintained through consultants and technical visits, which are carried out by the investigators and professionals which permits the evaluation of the needs and maintains a link between government corporations, official entities and the private industry of the national productive sector.

ORGANIZATION

The CENTER FOR TECHNOLOGY, although incorporated into the administrative system IVIC, is managed with defined criteria based on productivity and generation of its own funds. Its operations are run by a Director, a Vice-Director and a technological commission constituted by the Director of the Center, the Vice-Director and three principal and three alternate members.

The Director, and the Manager/Executive Secretary, are in charge of the daily operations of the Center.

Four fundamental programmes depend on the Center:

- I. APPLIED RESEARCH AND SERVICES
- II. DEVELOPMENT, TECHNOLOGICAL RESEARCH AND PRODUCTION
- III. CONSULTING SERVICES (INVESTIGATORS)
- IV. DEVELOPMENT PROJECTS (CURRENTLY IN PROGRESS)

AREAS OF APPLIED RESEARCH AND SERVICES

The CENTER FOR TECHNOLOGY depends on the support of a critical mass of human-resources to carry out these functions, as well as scientific equipment and the necessary infrastructure represented by Divisions, Research Laboratories and Service development of the national industry.

Examples of these programs in priority areas of the present and future development of the industry are the following:

CENTRAL SERVICES FOR ANALYSIS

DIVISION OF CHEMICAL SERVICES (DISAN)

This division coordinates analytical chemical services, mineralogical services and similar services provided by the laboratories of the Center of Chemistry and the Center for Engineering.

CENTER FOR CHEMISTRY

CHEMICAL AND PHYSICAL ANALYSIS:

Quantitative and qualitative analysis of organic, inorganic, and organometallic materials in solid, liquid and gaseous samples. Determination of the composition of pure materials and mixtures.

PROJECTS OF APPLIED RESEARCH AND CONSULTING:

- Laboratory of Heterogeneous Catalysis:
- Laboratory of Homogeneous Catalysis:
- Laboratory of Photochemistry:
- Laboratory of Polymers:
- Laboratory of Analytic Chemistry
- Laboratory of Synthesis and Natural Products:

Development and preparation of organic compounds, extraction and purification of natural products. Related problems with the pharmaceutical industry, of foods, pesticides, dyes, etc.

Synthesis of new solvents for the sweetening of gases in the production of petroleum.

- Laboratory of Organic Physical Chemistry:
- Laboratory of Theoretical Physical Chemistry:
- Laboratory of Molecular Spectroscopy:

CENTER FOR ENGINEERING

CHEMICAL AND PHYSICAL ANALYSIS:

- Quantitative analysis for various elements in geological, biological, industrial, etc. elements.

PROJECTS OF APPLIED RESEARCH AND CONSULTING:

- Laboratory of Physical Chemistry of Materials:
- Environmental Engineering Laboratory:
Photochemistry and atmospheric contamination:
Industrial Residual Liquids:

CENTER FOR CHEMISTRY

This Center is composed of nine laboratories covering research fields of current interest in Chemistry.

These laboratories are:

- Analytical Chemistry
- Homogeneous Catalysis
- Heterogeneous Catalysis
- Molecular Spectroscopy
- Physical Organic Chemistry
- Theoretical Physical Chemistry
- Photochemistry
- Polymer Chemistry
- Organic Chemistry - Natural Products

A total of 16 researchers and their support personnel integrate the staff.

In the Organic Synthesis - Natural Products laboratory, the work is centered in the development of synthesis routes towards new organic molecules and also in the isolation and structure determination of compounds from Venezuelan plants with potential biological activity, or that can be used as starting material to obtain such compounds. In the field of Homogeneous and Heterogeneous Catalysis, new catalysts are synthesized and tested for applicability in chemical and petrochemical industrial processes such as petroleum hydrodesulfurization, heavy oils hydrogenation, production of amines and alcohols and automobile exhaust pollution reduction.

In the Physical Organic Chemistry laboratory, the emphasis is on kinetic-mechanistic studies of gas-phase thermal degradation of organic molecules such as sulfides, alkyl halides and substituted alkyl esters, over a wide range of pressures and temperatures. In

the field of Theoretical Physical Chemistry, some of the relevant work is focused on theoretical studies of hydrodesulfurization catalysts and chemisorption. The main research topic in the Photochemistry laboratory deals with photostabilization and photodegradation of polymers and with photochemical synthesis of oxetanes with potential antitumor activity. In the field of Polymer Chemistry, highly efficient Ziegler-Natta catalysts for high density polyethylene and polypropylene are developed and evaluated. The research topic in the Molecular Spectroscopy laboratory is the study of electron distribution in organic molecules by means of nuclear quadrupole resonance spectroscopy.

The Chemistry Center also carries out many technical and analytical services for industry and for private and government institutions. The research staff is integrated into the post-graduated courses of the Center for Advanced Studies (CEA) of IVIC leading to the degrees of Magister and Philosophus Scientiarum in Chemistry.

THE CENTER FOR ADVANCED STUDIES

The Center for Advanced Studies (CEA) coordinates the educational activities conducted by the Venezuelan Institute for Scientific Research (IVIC). It trains, at the postgraduate level, human resources capable of contributing effectively and significantly to the scientific and technological development of the country. IVIC's formal postgraduate program was established once the Institute had earned the esteem of the international scientific community for its contributions to science and technological. IVIC has maintained its postgraduate structure since that time, and at present its program of activities includes:

Biology, with specialization in: Anthropology
Biochemistry
Ecology
Microbiology
Human Genetics
Immunology
Physiology and Biophysics

Chemistry, with specialization in: Environmental Chemistry
Polymers

Electrical Engineering
Environmental Engineering
Mathematics
Metallurgy and Materials Science
Physics

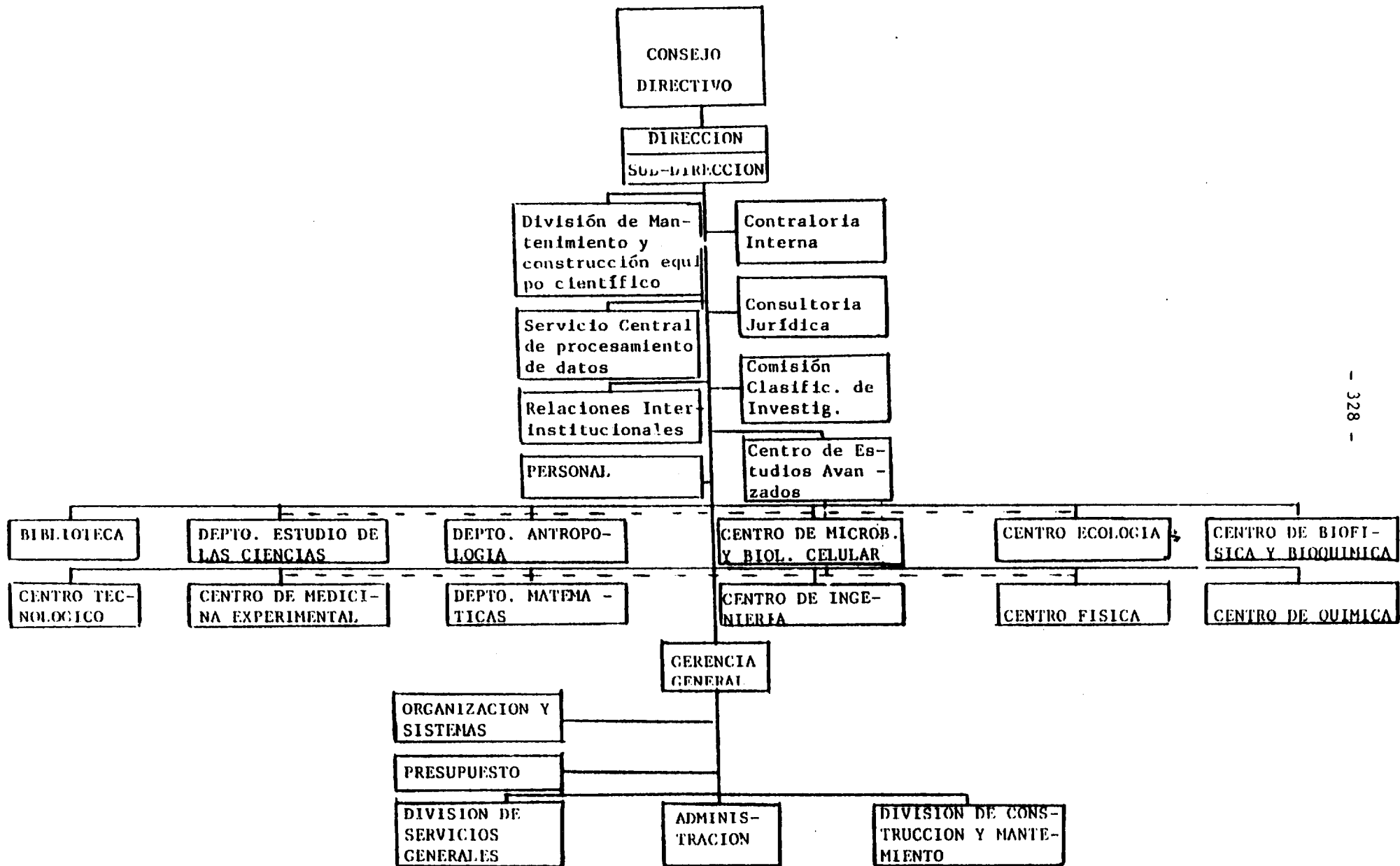
The CEA has contributed substantially to:

- a) The training of qualified professionals in scientific research who will help to solve problems related to the economic, social and cultural development of the country.

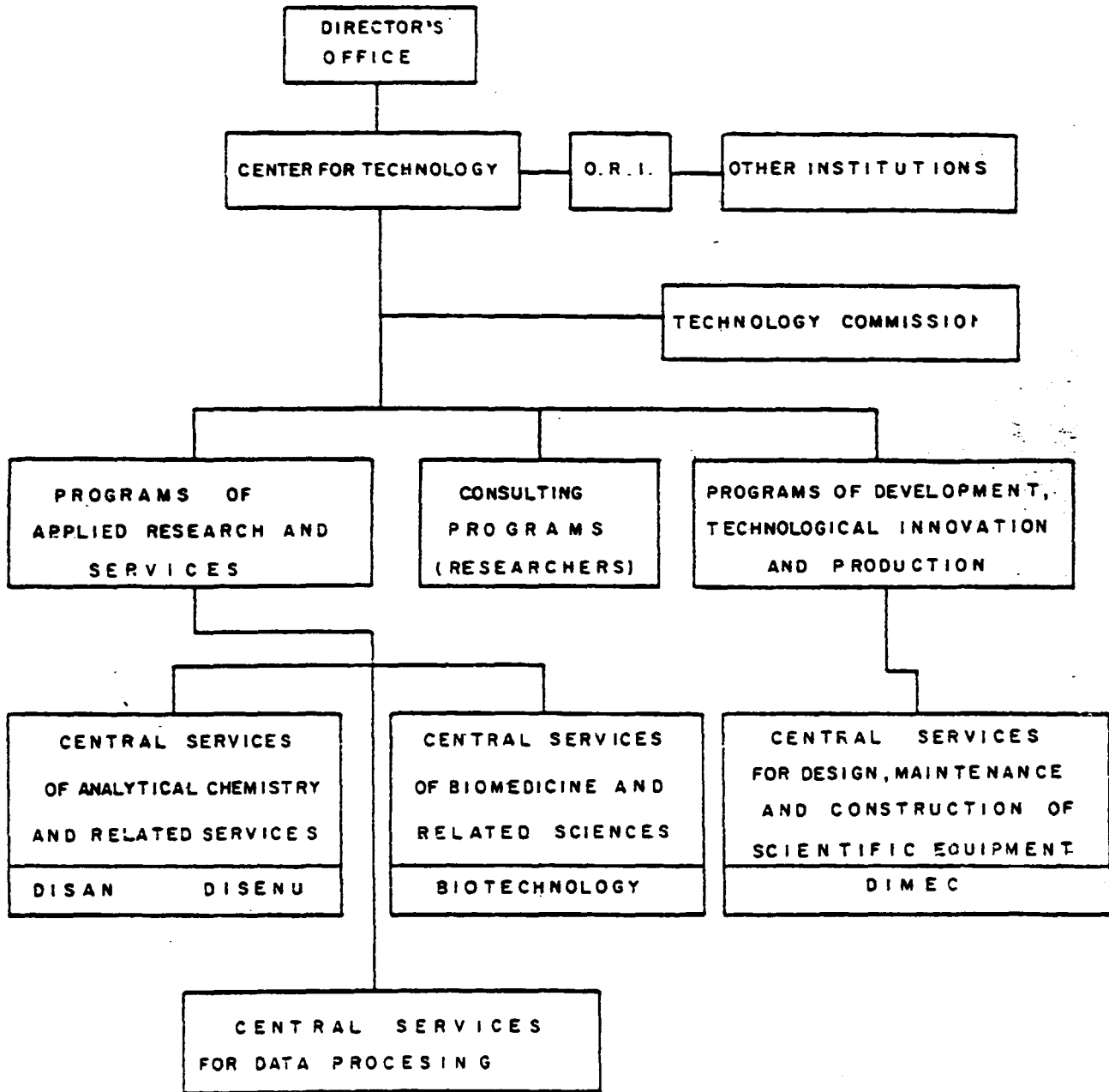
- b) The preparation of specialized teaching personnel for higher education.
- c) The preparation of technical personnel to create, maintain and promote independent industrial progress.
- d) Bring up the technical level of industrial personnel.
- e) Keep the country's university-level teaching abreast of the newest scientific and technical development.

These contributions have been made through the Institute's postgraduate, undergraduate and extension programs.

Table 1



ORGANIZATION SCHEME OF IVIC CENTER FOR TECHNOLOGY



- 330 -
JEFATURA DE CENTRO
QUIMICA

ADMINISTRACION

ANALISIS
INSTRUMENTAL

SOPLADO
DE
VIDRIO

ALMACEN

SERVICIOS
GENERALES

LAB.
QUIMICA
ANALITICA

LAB.
POLMEROS

LAB.
ESPECTROSCOPIA
MOLECULAR

LAB.
FISICO-
QUIMICA
TEORICA

LAB.
CATALISIS
HOMOGENEA

LAB.
CATALISIS
HETEROGENEA

LAB.
FISICO-
QUIMICA
ORGANICA

LAB.
SINTESIS Y
PRODUCTOS
NATURALES

LAB.
FOTOCUIMICA



PARTICIPATION OF THE CENTER FOR CHEMISTRY I.V.I.C IN THE PROJECT OF A MULTIPURPOSE PLANT FOR THE PRODUCTION OF ESSENTIAL DRUGS.

The Center for Chemistry of IVIC can contribute substantially to the project in the areas of scientific back-up, quality control and chemical analysis.

The staff of the center, composed at present of 16 Researchers (Ph.D. level) and 34 Research Assistants (Licentiate and M.Sc. level) is highly experienced in the fields of organic and inorganic synthesis, gas and liquid chromatography, spectroscopy, homogeneous and heterogeneous catalysis and polymer chemistry. The Center is reasonably well equipped with instrumentation in these fields (see list of basic equipment, annex).

Particularly in the area of organic synthesis, at laboratory scale, we are in capacity to design synthetic paths for specific compounds or substantially modify known paths to vary the molecular structures, as well as carry out research and development of entirely new compounds.

It would be necessary, however, to train some of our personnel for up-scaling chemical syntheses for industrial application.

In regard to providing physical space for the project within the Center, a total laboratory space of 162 M² with a

ceiling height of 3 M is immediately available. It is advisable, however, to construct an additional 200 M² building with at least 4 M ceiling height and variable internal equipment support structures for industrial use.

We also suggest the inclusion of an unit for solvent extraction and purification of natural products from venezuelan/tropical plants with known pharmacological potential. Some examples of these plants and its uses are given below.

VENEZUELAN PLANTS WITH PHARMACOLOGICAL POTENTIAL.

Aloe vera.

Source of aloine, gels for skin care, aloë-emodin and mucilages.

Used as blood clotting agent, antibiotic, wound healing and insect repeller.

Vinca rosea (Catharantus roseus)

Source of vinca alkaloids.

Used as antitumor agent.

Chondodendron tomentosum (curare)

Source of tubocurarine.

Used as muscle relaxant.

Agave sisalana

Source of hecogenin, starting material for cortisone synthesis.

Solanum mammosum

Source of steroids used in corticoids synthesis.

BASIC INSTRUMENTS AVAILABLE IN THE CENTER FOR CHEMISTRY
VENEZUELAN INSTITUTE FOR SCIENTIFIC RESEARCH (I.V.I.C.)
(Date of Listing: April 24 1986)

HETEROGENEUS CATALYSIS LABORATORY

2 Varian 3700 Gas Chromatographs (FID-TC)
1 Hewlett-Packard 5710A Gas Chromatograph (TC)
1 IR Spectrometer Perkin Elmer 1310

HOMOGENEOUS CATALYSIS LABORATORY

2 Varian 3700 Gas Chromatographs (FID-TC)
1 Varian Vista CDS 401 GLC Data Processing Unit

PHOTOCHEMISTRY LABORATORY

1 UV-Visible Spectrometer Perkin Elmer 590
1 Varian 1400 Gas Chromatograph (FID)

ORGANIC SYNTHESIS-NATURAL PRODUCTS LABORATORY

2 Varian 1400 Gas Chromatographs (FID)
1 Hewlett-Packard 5710A Gas Chromatograph (FID)
1 HPLC Waters 440
1 HPLC LDC Constametric 2G
3 Analytical balances

PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY LABORATORY

3 Varian 3700 Gas Chromatographs (FID-TC)
3 Varian 1400 Gas Chromatographs (FID)
2 Hewlett-Packard 5700 Gas Chromatographs
1 Analytical Balance

ANALYTICAL CHEMISTRY LABORATORY

1 Varian AA875 Atomic Absorption Spectrometer
1 Varian Techtron AA5 Atomic Absorption Spectrometer
1 HPLC Waters 660
1 ORION Ion Analyzer/901
1 Tracor Northern X Ray Fluorescence Spectrometer
1 Hewlett-Packard 5750 Gas Chromatograph
1 Varian 2100 Gas Chromatograph
1 Varian 2700 Gas Chromatograph
3 Analytical Balances

POLYMER CHEMISTRY LABORATORY

- 1 Du Pont 990 Thermal Analyzer
- 1 Membrane Osmometer HP 502
- 1 Vapor Phase Osmometer KNAUER
- 1 GPC Waters 200
- 1 Scanning Electron Microscope Philips PEM-50
- 1 Scanning Electron Microscope Cambridge S-600
- 1 Transmission Electron Microscope Philips TEM 201
- 1 INSTRON 1113 Universal Testing Machine
- 1 Torque Rheometer Haake EU-5V
- 1 Disc Rheometer Monsanto 100
- 1 Hydraulic Press
- 2 Analytical Balances

INSTRUMENTAL ANALYSIS SERVICE LABORATORY

- 1 IR Spectrometer Perkin-Elmer 337
- 2 IR Spectrometers Perkin-Elmer 577
- 1 IR Spectrometer Perkin-Elmer 237
- 1 UV-Visible Spectrometer PYE-UNICAM SP 1800
- 1 NMR Spectrometer BRUKER WP60 (¹H, ¹³C, ³¹P)
- 1 NMR Spectrometer Varian EM390 (¹H, ¹⁹F, ³¹P)
- 1 Mass Spectrometer Du Pont 21-492 (OUT OF ORDER, WAITING FOR SPARE PARTS)

OTHER FACILITIES

- 3 Terminals connected to Mainframe Digital VAX 11/780 Computer.
- 1 Glass Blowing Workshop (Glass blowing Lathe available)

FACULTAD DE FARMACIA-CARACAS

I N F O R M E

Visto el interés de los Doctores Luis Manuel Manzanilla y Luis Manuel Carbonell, Ministros de Sanidad y Asistencia Social y de Estado para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología respectivamente, en el sentido de que el País inicie un programa de producción de materias primas para la Industria Farmacéutica Nacional, la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, ha iniciado una serie de contactos tendientes a cristalizar esta iniciativa, considerando que están dadas las condiciones para ello.

En este sentido, se convocó una reunión que tuvo lugar el jueves 4 de octubre de 1984 y en la cual estuvieron presentes las personas que se reseñan a continuación:

Cándido Ordaz García	Facultad de Farmacia - UCV
Carlos Rodríguez Salazar	Facultad de Farmacia - UCV
Luis Clavell Delgado	Facultad de Farmacia - UCV
Hugo Villasmil	Esc. Ingeniería Mecánica - UCV
Luis Prieto	Esc. Ingeniería Mecánica - UCV
Guillermo Bluske	Organización Naciones Unidas
José Eguren Corso	Organización Naciones Unidas
Pedro Luis Castellanos	Oficina Sanitaria Panamericana
Barry Whalley	Oficina Sanitaria Panamericana

El sello indica la unidad de origen.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.



En vista de la nueva situación del País, derivada de la crisis económica que desencadenó la devaluación de nuestro signo monetario, se han establecido condiciones para que la Industria Farmacéutica Venezolana, explore las perspectivas de establecer una industria farmoquímica, que en parte disminuya la total dependencia de la misma, en lo que a materia prima se refiere.-

Como consecuencia de lo antes expuesto y tomando en cuenta la experiencia de otros países, como Cuba y Brasil que están desarrollando planes en el mismo sentido, así como el interés de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI) en ayudar a países en vías de desarrollo a implementar políticas de este tipo en el campo farmacoquímico, los ministerios de Sanidad y Asistencia Social y de Estado para la Ciencia y Tecnología, han solicitado de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, el estudio de factibilidad de producción de materia prima para la Industria Farmacéutica del País.- La Facultad de Farmacia vió con gran interés esta solicitud y de inmediato convocó a una reunión a la Cámara de la Industria Farmacéutica Venezolana, a la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos Venezolanos y a los representantes de la ONUDI, los resultados de esta primera reunión se exponen en el anexo 1.-

Una segunda reunión se efectuó en la Oficina del Viceministro de Estado de CORDIPLAN, a quien se expuso el proyecto de Instalación de una Planta Multipropósito para la producción de Medicamentos Básicos y se le hizo entrega de las recomendaciones de ONUDI para la instalación de dicha Planta.-

El primer punto de las recomendaciones de ONUDI: Constituir un grupo de expertos como contraparte al Proyecto, quedó satisfecho con la integración de las siguientes personas:

Carlos Rodríguez Salazar, Principal	Facultad de Farmacia,UCV
Nelson Ferrigni Valero, Principal	Facultad de Farmacia,UCV
Amelia Carrasco de Landaeta,Suplente	Facultad de Farmacia,UCV
Marysabel Cordero de Troconis,Suplente	Facultad de Farmacia,UCV
Mario Palenzona, Principal	CIFAVE
Kaol Von Daniken, Suplente	CIFAVE
Aurelio Garrido, Suplente	CIFAVE
José S. Henrique, Principal	Laboratorios Venezolanos
Rafael Rodríguez Navarro, Suplente	Laboratorios Venezolanos
Martha Benafm B., Suplente	Laboratorios Venezolanos
Liliana Schilling de Lara	CORDIPLAN

Como Secretario Ejecutivo de esta Comisión, se nombró al Doctor Carlos Rodríguez Salazar y se decidió que para dar cumplimiento al numeral "2 de las recomendaciones de ONUDI, en lo que se refiere a la 'Demanda Interna de Medicamentos Básicos en orden de prioridad', los representantes de la Industria Farmacéutica facilitarían a la brevedad posible, un listado de medicamentos prioritarios al Dr. Rodríguez Salazar, para que éste recabara los volúmenes y costos de importación de los mismos ante el Ministerio de Fomento.- El resultado del trabajo realizado al efecto, se muestra en el anexo 2.- En el anexo 3 se señalan las cantidades particulares de cada droga importada y su costo por kg.

Gilberto Gandica

Cámara de la Industria Farmacéutica
Venezolana

Vanessa de París

Comisión de Autofinanciamiento - UCV

En esta reunión se intercambiaron ideas sobre la problemática de la producción de materia prima para medicamentos y se consideró el asesoramiento de la Organización de las Naciones Unidas para la instalación de una Planta de Finalidad Múltiple para la Producción de Medicamentos a base de Materias Primas y Productos Intermedios; también se consideró la oferta de la República de Bulgaria en torno a una planta para la fabricación de antibióticos por procesos de fermentación. Los Delegados de Naciones Unidas, presentaron un papel de trabajo, el cual será presentado al Ministro de Estado, Jefe de Cordiplán, para que coordine las etapas que deberán realizarse al respecto. Este papel de trabajo es el siguiente:

Planta Multipropósito para la producción de Medicamentos Básicos.-

La Organización de Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial - (ONUFI), presenta los siguientes puntos a consideración del Gobierno de Venezuela:

- 1.- Se sugiere constituir un grupo de expertos como contraparte al proyecto.
- 2.- Con el objeto de realizar un estudio que llevaría luego a la preparación de un estudio de prefactibilidad, se necesita la siguiente información que podría ser preparada por el grupo de expertos de contraparte mencionado en el numeral 1:
 - I.-Demanda interna de medicamentos básicos en orden de prioridad.
 - II.-La importancia de estos medicamentos en relación a las necesidades médicas del País.
 - III.-Demanda futura de estos medicamentos para los próximos 10 años.

- IV.-El tamaño, estructura y tasa de crecimiento de la Industria Farmacéutica en Venezuela.
- V.-Un estudio de las materias primas disponibles en el País, - tanto en calidad como en cantidad, que podrían ser usadas - en la producción de medicamentos básicos. Los productos de la industria petroquímica también deberían ser incluidos. -
- VI.-Instalaciones de infraestructuras disponibles.
- VII.-Equipo disponible localmente, que puede ser usado en una - planta química.
- VIII.-Personal capacitado para una planta química, incluyendo In- genieros químicos, farmoquímicos, ingenieros mecánicos y farmacólogos.
- IX.-Instalaciones disponibles para control de calidad.
- X.-Instalaciones disponibles para la construcción de edificios incluyendo los materiales de construcción
- XI.-Precios actuales de los medicamentos básicos en el mercado interno y una comparación con los precios internacionales, - reglamentos y decretos sobre control de precios.
- XII.-Indicación si los productos serían suministrados al gobier-
- XIII.-Posibilidades de exportación.

- 3.- Al recibir la información indicada en el numeral 2, la ONUDI po- dría preparar una propuesta de proyecto para un estudio de prefac- tibilidad y una misión de asistencia preparatoria podría visitar Venezuela.
- 4.- La siguiente etapa sería la aprobación del documento de proyecto por CORDIPLAN, ONUDI y el PNUD, una vez que queden claramente es- tablecidos los arreglos institucionales y financieros del proyec- to.
- 5.- También se podría organizar un viaje de estudios de los expertos de contraparte a Cuba, para analizar la planta multipropósito ya casi terminada y a Brasil, para estudiar un proyecto similar dise- ñado para ser ejecutado con la participación del sector privado. -
- 6.- Con los resultados del estudio de prefactibilidad y los viajes de estudio, se podría preparar el proyecto para la planta multipropó- sito, la inversión necesaria, las fuentes de financiamiento, los términos de referencia para las licitaciones internacionales, etc.

La Facultad de Farmacia, se comprometió a elaborar este informe para ser elevado a la consideración de los Ministros de Sanidad y Asisten-

cia Social, Fomento, de Estado Jefe de Cordiplán, Desarrollo de Ciencia y Tecnología, así como la Cámara de la Industria Farmacéutica Venezolana.

DIVISION DE PROVEEDURIA Y TRANSPORTE

DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES

FARMACEUTICAS

M.S.A.S.

MATERIAS PRIMAS
PARA SER SINTETIZADAS

ACIDO ACETIL SALICILICO
ACETAMINOFEN
MEBENDAZOL
TEOFILINA
SALES FERROSAS (SULFATO - GLUCONATO)
CITRATO DE OXOLAMINA
CARBAMAZEPINA
FUROSEMIDA
HIDROCLOROTIAZIDA
PROPANOLOL CLORHIDRATO
DIAZEPAM
AMPICILINA
RIFAMPICINA
OXITETRACICLINA
ERITROMICINA

CONFORME

ANTONIA M. WASYLKOWSKY,

Listado 2

O.M	ESPECIFICACIONES	UNIDAD	CANTIDAD
01	ACIDO ASCORBICO	Kg.	95.300
02	CIMETIDINA	Kg.	3.600
03	HIDROXIDO DE ALUMINIO	Kg.	811.500
04	METIL DOPA	Kg.	20.900
05	METRONIDAZOL	Kg.	6.000
06	NICOTINAMIDA	Kg.	39.900
07	PIPERAZINA	Kg.	39.500
08	SULFAMETACINA	Kg.	22.900
09	OXCLAMINA	Kg.	10.800
10	PENICILINA (AMPICILINA)	Kg.	22.600
11	OXYTETRACICLINA	Kg.	12.500
12	TRIMETROPIM	Kg.	3.750
13	MEBENDAZOL	Kg.	3.300

Listado 3

	NOMBRE DE LA DRUGA	CONSUMO Kg.
01	ACETAMINOFEN	8.490
02	ACIDO ACETIL SALICILICO	140.603
03	ACIDO ASCORBICO	95.760
04	ACIDO NICOTINICO	9.559
05	BROMEKINA	629
06	FENILBUTAZONA	4.574
07	FENCHEBETAL	1.264
08	GFUROSEMIDA	331
09	LIDOCAINA	2.447
10	MEBENDAZOL	2.277
11	METILDOPA	18.031
12	METRONIDAZOL	5.095
13	NICOTINAMIDA	30.307
14	OXOLAMINA	10.773
15	PIPERACINA	39.479
16	PROPANOLOL	161
17	SULFAMETAZINA	22.850
18	SULFAMETOXASOL	6.516
19	TEFENIDINA	12.310
20	TRIMETOPRIM	3.732
	TOTAL.....	415.197

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL

PROGRAMA 04: EPIDEMIOLOGIA Y PROGRAMAS DE SALUD

ACTIVIDAD 02: DIVISION DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES Y ACCIDENTES

PARTIDA 20: MATERIALES, SERVICIOS Y REPARACIONES

PEDIDO DE MEDICINAS

<u>CANTIDAD</u>	<u>DESCRIPCION</u>
3.000.000	DOSIS VACUNA D.P.T. (IHH)
2.000.000	DOSIS TOXOIDE TETANICO (IHH)
135.000	VACUNA ANTIRRABICA HUMANA (IHH)
295.000	VACUNA ANTIRRABICA CANINA (IHH)
500.000	VACUNA ANTIRUBEOLA
600.000	VACUNA ANTISARAMPION
7.000(AMPOLLAS)	SUERO ANTIRRABICO PARA USO HUMANO
500(AMPOLLAS)	SUERO ANTIESCORPIONICO
2.500	SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE
1.000	SUERO ANTIBOTROPICO
500.000	VACUNA ANTIRRABICA CANINA

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL

PROGRAMA 04: EPIDEMIOLOGIA Y PROGRAMAS DE SALUD

ACTIVIDAD 05: DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA SANITARIA

PARTIDA 20: MATERIALES, SERVICIOS Y REPARACIONES

PEDIDO DE MEDICINAS

<u>CANTIDAD</u>	<u>DESCRIPCION</u>
500.000	CAPSULAS DE LAMPREN
50.000	AMPOLLAS DE GLUCANTIME
15.000	TABLETAS DE KENACORT
250	KG. DE SULFONA MADRE
200.000	TABLETAS X 100 mg. DE TALIDOMIDA

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL

PROGRAMA 04: EPIDEMIOLOGIA Y PROGRAMAS DE SALUD

ACTIVIDAD 05: DIVISION DE ENFERMEDADES CRONICAS

PARTIDA 20: MATERIALES, SERVICIOS Y REPARACIONES

PEDIDO DE MEDICINAS

<u>CANTIDAD</u>	<u>DESCRIPCION</u>
5.000	INSULINA NPH DE 80 UNIDADES
1.000	INSULINA CRISTALINA DE 80 UNIDADES
800	INSULINA LENTA DE 80 UNIDADES
100.000	TABLETAS DE TOLBUTAMIDA CAJA X 40 TABLETAS
100.000	TABLETAS DE CLORPROPAMIDA CAJA X 100 TABLETAS
100.000	TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA CAJA X 28 TABLETAS

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL

PROGRAMA 04: EPIDEMIOLOGIA Y PROGRAMAS DE SALUD

ACTIVIDAD 02: DEPARTAMENTO DE FIEBRE AMARILLA Y PESTE

PARTIDA 20: MATERIALES, SERVICIOS Y REPARACIONES

PEDIDO DE MEDICINAS

CANTIDAD

DESCRIPCION

900.000

DOSIS DE VACUNA ANTI-AMARILICA

as ANNEX 19

LIST OF PHARMACEUTICAL CHEMICALS PROPOSED BY DR. WALDER / IVIC

Acetylsalicylic acid
Paracetamol
Carbamazepine
Diazepam
Ampicillin
Mebendazole
Albendazole
Piperazine
Dapsone
Niclosamide
Prasiquantel
Ectamoutol
Chloroquine
Primaquine
Propranolol
Furosemide
Ascorbic acid

La Industria Química en Venezuela

Antecedentes

Primera etapa:

Las escasas estadísticas existentes para la industria manufacturera permiten ubicar en 1930 la Industria Química Venezolana, época en la cual existió una fábrica de fósforos en Caracas y varias empresas menores dedicadas a la fabricación de jabón y velas. Estos productos de procedencia predominante artesanal, son las más antiguas líneas de producción de que se tenga noticia.

Durante la década de los 30 cobra fuerte impulso la fabricación de productos farmacéuticos sencillos y la elaboración de productos de tocador apoyados en gran medida en la importación de materias primas. El censo industrial del año 1936 permite establecer que las perfumerías: los laboratorios, las fábricas de velas y de jabón eran los cuatro primeros renglones en el volumen de ventas, constituyendo el núcleo central de la naciente industria. Dicho censo también coloca al sector químico en el cuarto lugar del monto del valor de la producción bruta entre los 17 renglones en los que para entonces se dividía la industria manufacturera venezolana.

Segunda etapa:

Durante esta etapa, la cual vá desde 1945 a 1959 aparecieron Aga Venezolana C.A. (1948) subsidiaria de Aga Sueca y Liquid Carbonic Venezolana S.A. (1945) subsidiaria de una empresa norteamericana en la línea de gases industriales. Colgate Palmolive C.A. (1943) subsidiaria de Colgate Palmolive Internacional de Estados Unidos y Procter & Gamble de Vzla. (1950) subsidiaria de Procter & Gamble de Estados Unidos ambas en el ramo de jabones y artículos de tocador.

Sherwins Williams de Vzla. fundada en 1953 propiedad del Grupo Mendoza y Montana C.A. propiedad del grupo Neumann, fundada en 1949, las dos ocupadas en la fabricación de pinturas y similar.

Son estas modernas organizaciones las que marcan las pautas del crecimiento y la diversificación de la Industria Química Venezolana en 1959. El 80 por ciento del consumo de pinturas y similares proviene de producción nacional. El 85 por ciento de los jabones y detergentes consumidos en Venezuela proviene de fábricas instaladas en el país y el 81 por ciento del consumo de gases industriales, que fundamentalmente requieren las industrias de alimentos y bebidas, así como la de la construcción, son de abastecimiento nacional.

Tercera etapa: (1959 - 1968)

El estado venezolano a través del Instituto Venezolano de Petroquímica acomete la fabricación de fertilizantes, productos básicos que se dirigen a la agricultura y al consumo industrial con lo que se señala los primeros pasos de integración de la industria química nacional. En el escenario venezolano de esta época ya participan diferenciados el Estado, los empresarios nacionales y las empresas transnacionales.

El abastecimiento nacional de los productos químicos, considerados bienes de consumo final tales como las pinturas, los jabones, los productos de tocador, las ceras y los insecticidas, alcanzan en 1968 niveles de más del 75 por ciento del consumo nacional.

En cuanto a las sustancias químicas industriales, el abastecimiento nacional es precario. En 1964 el 80 por ciento del consumo nacional de estas sustancias procede del exterior. A finales de esta etapa (1969) este porcentaje se ubica en 67 por ciento debido a que aparecen fábricas de fibras químicas, resinas y materiales plásticos y al monto creciente de fertilizantes, productos industriales y explosivos que para 1968 ya constituyen magnitudes considerables en la producción química del país.

Cuarta etapa: (1969 - 1974)

El Instituto Venezolano de Petroquímica (IVP) inicia en 1969 a través de Químicas Venoco (dodecibenceno) y en 1970 de Oxidor (anhídrido ftálico) la modalidad de las empresas de capital mixto. En 1972 Monómeros Colombo Venezolanos (Fertilizantes) en 1973 Estirenos del Zulia (Poliestirenos) y en 1973 Nitroven (Amoníaco y urea) son ejemplos de la unión orgánica que se han producido entre el estado, los empresarios privados nacionales y extranjeros para incursionar en esta industria.

Las estadísticas disponibles para 1974 permiten deducir que el capital extranjero en la industria química venezolana pasó de 17 por ciento en 1971 a 37 por ciento en 1974.

En esta etapa se planifica y construyen plantas de mayor capacidad, varias de ellas con miras al mercado de exportación. Se desarrolla el complejo Petroquímico El Tablazo, formando Nitroven parte importante de él.

La incorporación de las empresas privadas nacionales y las empresas extranjeras para constituir junto con el Estado, las empresas de capital mixto, tuvo lugar debido a que el IVP tomó conciencia de que no podía acometer por sí solo la inmensa tarea que se había impuesto y se hacía necesaria la participación del sector privado nacional e internacional quienes aportaron capital, tecnología, equipo gerencial y capacidad de mercadeo internacional.

Además esta participación fué posible gracias a una serie de incentivos creados para estimular su presencia en el negocio y propiciar de esta manera una adecuada rentabilidad de sus inversiones.

Quinta etapa: (1975 - 1983)

Se prepara el Plan Petroquímico 1976-81, a cargo del Consejo Nacional de la Industria Petroquímica, el cual inició sus labores en 1975, sin embargo su ejecución se vió obstaculizada por cambios importantes en el escenario internacional, así como por la situación de paralización progresiva de las plantas de IVP por problemas operativos y financieros, lo cual obligó al Ejecutivo Nacional la reorganización en Enero de 1977.

En Diciembre del mismo año, se transformó el IVP en la empresa Petroquímica de Venezuela S.A. (PEQUIVEN), adscrita al Ministerio de Energía y Minas. En Diciembre 1976, entra en vigencia la Ley Orgánica de la Administración Central, que confiere a este Ministerio la fijación y ejecución de políticas de investigación, desarrollo, supervisión y control de la industria petroquímica.

En Marzo de 1978, se transfiere a Petrolera de Venezuela S.A., las acciones de Pequiven en poder del Ministerio de Energía y Minas. Con esta medida se logró una reducción sustancial de las pérdidas y se inició el saneamiento financiero, se adoptó un adecuado sistema de administración de recursos humanos y se obtuvieron incrementos significativos en los niveles de producción y ventas. Para 1983, se obtienen por primera vez, una ganancia contable de 27 millones de bolívar.

En el transcurso de este período entraron en operación 6 empresas petroquímicas de capital mixto, sin embargo solo una de ellas (Petrotilago, productora de Polietileno de alta densidad) fué creada en este lapso. Esto fué reflejo de la situación de estancamiento que sufrió el sector químico y Petroquímico entre 1975 - 1983.

Es de hacer notar que los resultados satisfactorios, tanto en el orden operativo como financiero de las empresas mixtas han puesto de manifiesto la vialidad de esta forma de asociación para acometer el desarrollo del sector.

A partir de las medidas económicas dictadas por el Ejecutivo Nacional en Febrero de 1977 se ha registrado un repunte de la Industria Química como consecuencia de haberse incrementado la capacidad utilizada para sustituir importaciones e incorporar renglones de exportación no tradicional.

Fuente: Grupo Programador, Ministerio de Fomento. HAB/RLO/RL/MDS/TM.

Información Estadística

La investigación realizada se circunscribió a la industria fabril, es decir aquella que ocupa a más de cinco trabajadores, tomando como base para definir al sector de la industria química la Clasificación Industrial Internacional Uniforme para las Actividades Económicas de las Naciones Unidas (C.I.I.U.), la cual hemos presentado en la Sección 4 de este Directorio. Sin embargo, no hemos incluido los subsectores dedicados a la fabricación de productos farmacéuticos y medicamentos, cosméticos y otros productos de tocador, productos para uso veterinario, productos de caucho, tintas y productos plásticos que aunque se clasifican dentro de la misma actividad, sus fabricantes están agrupados en otras organizaciones empresariales.

Para establecer el universo de la industria química dentro de la clasificación escogida se utilizaron las siguientes fuentes.

- Encuesta de la Asociación de fabricantes de Productos Químicos, ASOQUIM 1984.
- Directorio de la Industria Química, CORDIPLAN 1982.
- Ministro de Fomento, Registro de Proyectos. 1982-1983-1984.

Las cifras aquí escogidas tienen por diversas razones, carácter estimativo y solo pretenden dar una información básica en cuanto a los siguientes aspectos al 31 de Diciembre de 1984.

- Número de establecimientos.
- Ocupación.
- Clasificación por tamaño (Estratos)
- Origen del capital. Empresas extranjeras, Mixtas y Nacional.
- Inversión.
- Ventas

Estos aspectos se presentan a continuación:

Número de Establecimientos
y Nivel de Ocupación:

El total de establecimientos que conforman la industria química es de 356, los cuales han generado para 1984 un nivel de ocupación de 30.580 trabajadores según puede apreciarse en el siguiente cuadro:

Sub- Sector	Descripción	Empresas	Trabajadores
3511	Sustancias Químicas Básicas	70	3769
3512	Abonos y Plaguicidas	15	4666
3513	Resinas sintéticas	37	6126
3521	Pinturas, Lacas y Barnices	40	3228
3523	Jabones, Detergentes	37	4236
3529	Productos Químicos,	126	7298
3530	Productos de Refinerías de Pet.	12	299
3540	Productos diversos de Pet. y Carbón	19	963
	TOTAL	356	30580

Clasificación por tamaño (Estratos) Siguiendo la metodología oficial se han dividido el tamaño a las empresas de acuerdo a la estratificación siguiente:

Estrato I: Gran Empresa: Más de 100 trabajadores.

Estrato II: Mediana Empresa superior. De 51 a 100 trabajadores.

Estrato III: Mediana Empresa Inferior. De 21 a 50 trabajadores.

Estrato IV: Pequeña Empresa. De 5 a 20 trabajadores. Lo cual se refleja a continuación:

Gran Empresa (I)	65 Establecimientos
Mediana Empresa superior (II)	34 Establecimientos
Mediana Empresa Inferior (III)	103 Establecimientos
Pequeña Empresa: (IV)	154 Establecimientos

y detalladamente de la siguiente forma:

Sub-Sector	Descripción	No. Empresas	Estratos			
			I	II	III	IV
3541	Sustancias químicas Ind. Bás.	70	08	07	24	31
3512	Abonos y Plaguicidas	15	05	03	05	02
3513	Resinas sint. Mat. plásticas	37	16	04	05	12
3521	Pinturas, lacas y barnices	40	06	03	11	20
3523	Jabones Det. y Prep. limpiez.	37	09	02	05	21
3529	Produc. químicos n.e.p.	126	16	13	45	52
3530	Prod. de refin. de petróleo	12	01	00	04	07
3540	Produc. Divers. del Pet. y Carb.	19	04	02	04	09
	T O T A L	366	65	34	103	164

Origen del capital Siguiendo las definiciones establecidas en la Decisión 24 del Acuerdo de Cartagena sobre el Régimen de Comercio Exterior, de tratamiento a los capitales extranjeros, hemos clasificado las empresas en Nacionales (N), Mixtas (M) y Extranjeras, como se muestra a continuación:

Sub-Sector	Descripción	No. de empresas		
		N	M	E
3511	Sustancias químicas básicas	57	04	09
3512	Abonos y Plaguicidas	13	00	02
3513	Resinas sintéticas, Mat. Plásticas	26	07	04
3521	Pinturas lacas y Barnices	36	02	02
3523	Jabones Det. Prep. de limpieza	32	00	05
3529	Productos químicos n.e.p.	104	04	18
3530	Produc. de refinería de petrol.	12	00	00
3540	Produc. divers. del pet. y Carbón	18	00	01
	T O T A L	298	17	41

Sub-Sector	Descripción	Inversión MM Bs.	Ventas MM Bs.
3511	Sustancias químicas básicas	888	1.750
3512	Abonos y Plaguicidas	2.622	2.716
3513	Resinas sintéticas Mat. Plast.	1.758	2.496
3521	Pinturas Lacas y Barnices	562	1.417
3523	Jabones Det. Prep. de Limpieza	814	2.188
3529	Produc. Química n.e.p.	1.272	2.456
3530	Produc. de refinería de Petrol.	92	271
3540	Produc. diversos	215	379
	TOTAL	8.283	13.673

Inversión y ventas.
Cuadro Resumen 1984

Una vez más destacamos que las cifras que aparecen en el cuadro anterior son indicativas del orden de magnitud concerniente y deben ser usadas con las reservas del caso. Sin embargo, estas cifras ponen de manifiesto la importancia de la industria Química nacional, ya que la inversión estimada, al cambio anterior de Bs. 4.30 por dólar, de 8.000 millones de bolívares y el volumen del mercado de cerca de 14.000 millones de bolívares, la ubica entre las industrias de mayor relevancia para el país.

Perspectiva de la industria. El sector Químico-Petroquímico evidenció durante el año de 1984 signos positivos de crecimiento por razones muy estrechamente ligadas a la situación general del país, lo cual puede considerarse como una reacción de corto plazo.

Si ahora, miramos hacia el futuro conscientes de que el sector es altamente dependiente de la importación de materias primas, resulta obvio que es necesario consolidar la industria establecida fomentando nuevas inversiones que permitan sustituir lo más significativo de dicha importación. Lo anterior requiere la definición de un nuevo esquema de parte del Gobierno Nacional, que de tratamiento preferente a la inversión privada y regule la participación del Estado, dentro del cual se contemplen como instrumentos de reactivación y estímulo los siguientes puntos:

- 1) Interpretación objetiva de la Ley Orgánica que reserva al Estado la industria y el comercio de los hidrocarburos, con la finalidad de permitir la elaboración de productos por empresas industriales nacionales o mixtas, que utilicen como materia prima insumos derivados de hidrocarburos o gas natural.
- 2) Flexibilizar la Ley de Minas para permitir la transformación de minerales que constituyen materias primas para el sub-sector químico inorgánico.

- 3) Establecer una clara política para la formación de empresas mixtas en Petroleos de Venezuela o su filial Petroquímica de Venezuela.
- 4) Otorgar a los nuevos desarrollos del sector, los incentivos fiscales previstos en la Ley de Impuesto sobre la Renta o Reglamentos especiales.

Esta clase de esquema seguramente estimulará nuevas inversiones de corto y mediano plazo que traerán como consecuencia favorables el ahorro de divisas y generaciones de estas ultimas por la diversificación de productos de exportación. Al identificar los principales proyectos susceptibles de ser desarrollados con participación de la empresa privada tendríamos los siguientes grupos:

- I) Proyectos que en el pasado han originado la constitución de Empresas Mixtas que no se llevaron a cabo pero que pueden reactivarse tales como: La producción de Oxido de Etileno, Glicoles donde hay un proyecto promoviendose en la actualidad, de Acetato de Vinilo, Acido Acético, Acetaldehido, Metanitrilo, Isopropanol, Acetona y Metil-Etil-Cetona.
- II) Proyectos contemplados por Petroquímica de Venezuela, QUTVEN en algunos de los cuales podría participar el sector privado.
- III) Proyecto para desarrollar químicos inorgánicos tales como: Acido Sulfúrico, Acido Fluorhídrico, Sulfato de Sodio, Sulfato de Magnesio, Oxido de Magnesio, Anhídrido silícico, Carbonato de calcio, derivados clorados, Agua oxigenada, carbonato de sodio, sílice gel y cloruro de calcio.
- IV) Proyectos para la fabricación de productos de consumo de la industria petrolera, tales como aditivos para lubricantes, desulfurantes para crudos, catalizadores para procesos de refinación, inhibidores de corrosión, químicos para tratamiento de aguas, componentes para lodos de perforación y solventes para extracción de componentes aromáticos de crudos.
- V) Proyectos complementarios que incluyan la producción de: Propano, Propileno, propilen-glicoles, estireno, butadieno, 2-Hexanol, Acido Cítrico, carbones activados, cloroparafina, arcillas activadas, melamina, acido tereftalico, caprolacta, acido fumárico y anhídrido maleico.

Identificación de Empresas Activas A continuación detallamos, por sub-sector, las empresas que conforman el universo estudiado, haciendo salvedad de que se ha seguido la clasificación utilizada en los organismos oficiales aunque no necesariamente refleje la principal actividad de empresas en particular o de que estas pudieran ser clasificadas dentro de uno o más sub-sectores.

Las empresas señaladas con asterisco son miembros de la Asociación de Fabricantes de Productos Químicos, ASOQUIM.

**3511 Sustancias Químicas Industriales
Básicas excepto Abonos**

Empresas del sector:

- | | |
|---|---|
| 1) Acidos Grasos Industriales, AGRAINCA * | 32) Ivasut |
| 2) Aga Venezolana | 33) Liquid Carbonic Vziana. |
| 3) Aliada Química de Venezuela | 34) Liquidox Vziana. |
| 4) Anhídridos de Venezuela, Anhiven | 35) Manufactureras Vzianas, Corporación Química |
| 5) Azufres nacionales | 36) Met chimia |
| 6) Baroid de Venezuela | 37) Minerainca * |
| 7) Bicarbon * | 38) Oakite de Venezuela * |
| 8) Branger Industrias Químicas, BRIQSA | 39) Oxibat |
| 9) C.A. Calidrat | 40) Oxidaciones Orgánicas, Oxidor * |
| 10) C.A. Gases Industriales | 41) Oxidos Retex |
| 11) Calgon Interamericana * | 42) Oxígeno Carabobo |
| 12) C.A. Vziana. de Pigmentos, CAVENPI * | 43) Oxígeno del Centro |
| 13) Cima | 44) Oxígeno Maracaibo |
| 14) Depoquim | 45) Pigmentos Textiles |
| 15) Dighem de Venezuela | 46) Pigmentos Vzianos. * |
| 16) Desivenca | 47) Plating de Venezuela |
| 17) Diversey Venezolana | 48) Productora Gas Carbónico * |
| 18) Etoxyl * | 49) Productos Halogenados de Vzla. PRODUVEN * |
| 19) Ferro Aluminio, FERRALCA * | 50) Química La Villa * |
| 20) Ferroven de Vzla., FERROVENCA | 51) Química Oriental, Quimor |
| 21) Forquim | 52) Química Tapa Tapa * |
| 22) Gases Mérida | 53) Química Tiuna |
| 23) Gases Nacionales | 54) Química Venoco * |
| 24) Glassven | 55) Químicas Básicas |
| 25) Grafitoca | 56) Químicas de Occidente, QUIMIDOC * |
| 26) H. Ascanio Sucesores | 57) Química de Seguridad |
| 27) Industrias del Maíz, INDELMA * | 58) Quimital Venezolana |
| 28) Industrias Químicas Microcal * | 59) Santa Marta del Río |
| 29) Industria Metal Minomet | 60) Serviquim * |
| 30) Industrias Rubí | 61) Spray Química |
| 31) Industria Vziana. Oxi-Metal | |

Directorio ASOQUIM/ 20

- 62) Sovenox
 - 63) Sustancias Químicas, SUQUIM
 - 64) Tratamientos Químicos
 - 65) Tripoliven *
 - 66) Vziana. de calcio y fosfato, VECAFO
 - 67) Vziana. de Caolin, VENECAOLIN
 - 68) Venezolana de Silicatos, VENESIL
 - 69) Venezolana de Carbón, CABOVEN
 - 70) Venezuela Silver, VENSILVER *
 - 71) Wyandotte de Vzla. *
 - 72) Zn Fundiciones *
- 3512: Abonos y Plaguicidas
- Empresas del sector
- 1) Agroquímica Maracay
 - 2) Bayer Químicas Unidas *
 - 3) Comercial Agropecuaria, CAPSA
 - 4) Cooper Venezolana
 - 5) Emifarco
 - 6) Fulmitox
 - 7) Industrias Ghory
 - 8) Industrias Químicas Portuguesa, Imquiport
 - 9) Improdosa
 - 10) Insecticida Internacionales, Inica
 - 11) Laboratorios Apinsa de Vzla.
 - 12) Osiris
 - 13) Pesticidas Nacionales COMANIL
 - 14) Petroquímica de Vzla., PEQUIVEN *
 - 15) Repelentes El Vziano.
- 3513 Resinas Sintéticas, Materias Plásticas y Fibras Artificiales.
- Empresas del sector:
- 1) B.F. Goodrich de Vzla. *
 - 2) C.A. Química Integrada, INTEQUIM *
 - 3) Calzado Santa Ninfa
 - 4) Celulosa Industrial
 - 5) Corpolas
 - 6) Coverlas
 - 7) Crote
 - 8) Cyanamid de Vzla. *
 - 9) Estireno del Zulia, Estizulia *
 - 10) Fibras Venezolanas, Fibrovenca
 - 11) Gravinil
 - 12) Hilados Flexilon
 - 13) Industrias Blay
 - 14) Isowall de Vzla.
 - 15) Latin Bags
 - 16) Mantex *
 - 17) Master Batch *
 - 18) Metalvac
 - 19) Plásticos del Lago, Plastilago *
 - 20) Plásticos Petroquímica, Petroplas *
 - 21) Platermo
 - 22) Polímeros del Lago, Polilago *
 - 23) Productora de Compuestos de Vinil
 - 24) Productos Químicos Adin
 - 25) Propifibras
 - 26) Resimon *
 - 27) Resiven
 - 28) Seydel International de Vzla.
 - 29) Sima Química *
 - 30) Sinthesis *
 - 31) Skin Pack de Vzla.
 - 32) Sudamtex de Vzla. *
 - 33) Suelatex *
 - 34) Sunplast

- 35) Valdiano Plastic
- 36) Venetan *
- 37) Vziana, de Resinas *
- 38) Zapata Hermanos
- 3521 Pinturas, Barnices y Lacas
- Empresas del sector:
- 1) Anticorrosivos y acabados Aya
- 2) Armar plas
- 3) Atlas Chemical Industry de Vzla.
- 4) Barnix *
- 5) Belcolor
- 6) Color Cúa
- 7) Complejo de Señalización Vial, Sevia
- 8) Dal
- 9) Dubois Synthesis
- 10) Dupont de Vzla. *
- 11) Fábrica de pinturas Indiana, Fapinca
- 12) Imprecret
- 13) K.C.V. de Vzla.
- 14) Masiflex
- 15) Midland Dexter de Vzla. Midevensa *
- 16) Multicolor venezolana
- 17) Occident Paint
- 18) Pínara
- 19) Pinco Pittsburgh *
- 20) Polifrenes
- 21) Primapiast, Pinturas Universo
- 22) Pinturas del Caribe
- 23) Pinturas Guacara
- 24) Pinturas Ideal
- 25) Pinturas Industriales Crepusculo
- 26) Pinturas International
- 27) Pinturas Kliper
- 28) Pinturas Montana
- 29) Pinturas Nacionales, Pinnaca
- 30) Pinturas Plastico
- 31) Pinturas Proven
- 32) Pinturas Regio nai
- 33) Pinturas Tropical *
- 34) Pinturas Tuy
- 35) Pinturas Yayo
- 36) Química Lalli
- 37) Solintex de Vzla.
- 38) Tecnología de Superficies
- 39) Vziana, de Acabados Ultra
- 40) Vziana, de Pinturas
- 3523 Jabones, Detergentes y Preparados de Limpieza
- Empresas del sector
- 1) Arnamar
- 2) Arteco
- 3) C.A. Grasas de Valencia
- 4) Colgate Palmolive
- 5) Drocisca
- 6) Fábrica de Jabón Dos Flechas
- 7) Fábrica Químicas Ayacucho
- 8) Industria de Alimentación Agropecuaria Carora
- 9) Industria Procesadora de Jabón natural
- 10) Industria Super Brillo
- 11) Industrial Rubi
- 12) Industrias Consolidadas Tecnolquim
- 13) Industrias Limpiex
- 14) Industrias Polador
- 15) Jabonera Industrial, Jainsa
- 16) Jabonera Vziana.
- 17) Jabonería El Molino

Directorio ASOQUIM/ 22

- 18) Kloro de Vzla.
- 19) Lanquímica
- 20) Las Llaves
- 21) Lejía La Carioca
- 22) Lejía Princesa
- 23) Lever *
- 24) Lustrillo
- 25) Manufacturas El Vigía
- 26) National Chemsearch
- 27) Nevex
- 28) Procesadora Química
- 29) Procter & Gamble *
- 30) Productos Leo
- 31) Química Industrial, Quiminsa
- 32) Química Agrícolas
- 33) Químicas Caracas
- 34) Quimprosan
- 35) Sulfon Chemical
- 36) Superlejía Imperial
- 37) Tego Química *
- 38) Tempus *
- 3529 Productos Químicos n.e.p.
Empresa del sector
- 1) Adhesivos y gomas de Vzla. Adgovenca *
- 2) Adhesivos Nacionales
- 3) Akron
- 4) Amelone de Vzla.
- 5) Atlantis Vziana
- 6) Basf Vziana. *
- 7) Better Home Products
- 8) Bitoplast
- 9) Calgon Interamericana *
- 10) Cartuchos Arauca
- 11) Cartuchos Conander
- 12) Cartuchos de Vzla.
- 13) Caloven
- 14) Cara Artística
- 15) Cintoplast
- 16) Conetera El Vesuvio
- 17) Comercial Francesa
- 18) Compañía Anónima Vziana.
de Industrias Militares, CAVIM *
- 19) Compañía Nacional Pirotécnica
- 20) Concentrados Liquid *
- 21) Couttenye & Co. *
- 22) Chem Cres Inc.
- 23) Derplast *
- 24) Diagven
- 25) Diazol
- 26) Fábrica de Cola, Facol
- 27) Fábrica de Velas Antello
- 28) Fábrica de Velas Candela
- 29) Fábrica de Velas Corazón de Jesús
- 30) Fábrica de Velas Cristo Rey
- 31) Fábrica de Velas El Milagro
- 32) Fábrica de Velas El Fraile
- 33) Fábrica de Velas Hada
- 34) Fábrica de Velas José Gregorio Hernández
- 35) Fábrica de Velas San Felipe de Nery
- 36) Fábrica de Velas San Judas Tadeo
- 37) Fábrica de Velas Santa Rita
- 38) Fábrica de Velas Santa Teresa
- 39) Fábrica de Velas Trinacria
- 40) Fábrica de Velones Acarigua
- 41) Fábrica Unidas Natale, Funca *
- 42) Ferro de Vzla. *
- 43) Fórmulas Químicas

- | | |
|---|--|
| 44) Fosforera Maracay * | 77) Pegamentos Venezolanos |
| 45) Fosforera Suramericana * | 78) Pegas Bel Power |
| 46) Fuegos Artificiales Marrufo | 79) Pegas Hércules * |
| 47) Henkel Vziana. | 80) Pegasol |
| 48) Induquímicas * | 81) Penetrantes y Antioxidantes Combate |
| 49) Industria Cerera La Coromoto | 82) Penwalt Venezolana |
| 50) Industria Nacional La Vela de Oro | 83) Permatex de Vzla. |
| 51) Industria Pirotécnica Vziana. | 84) Piroven, Antonio M. del Castillo |
| 52) Industria Química Don Brillo | 85) Plásticos y Derivados, Playdeca * |
| 53) Industria El Valle | 86) Plastidrica |
| 54) Industrias Combinadas | 87) Poloquímica Pueyo |
| 55) Industrias Hema | 88) Producciones Crother |
| 56) Industria Kolaria | 89) Productos Ciba-Geigy * |
| 57) Industrias Lavital * | 90) Productos Cruz Verde * |
| 58) Industrias Menequim | 91) Productos Darex * |
| 59) Industrias Químicas Carabobo * | 92) Productos Mistolin * |
| 60) Intesika | 93) Productos Pego |
| 61) Johnson & son de Vzla. * | 94) Productos Químicos La Garza |
| 62) Laboratorio Pirotécnico Yurubi | 95) Productos Vzlanos, de Tratamiento de Aguas |
| 63) Laqueados La Vizcaina | 96) Proquitec |
| 64) Limpiadores Industriales y Petroleros, LIPESA * | 97) Quifopan |
| 65) Metroquímica * | 98) Química Hoechst Remedía * |
| 66) Mezclas Adhesivas Cassani | 99) Química-Stahl Polivinil * |
| 67) Molineus * | 100) Química Mundial |
| 68) Mona Industrias de Vzla. | 101) Químicas Mara, Quimaca * |
| 69) Multiceras de Los Llanos | 102) Químicas Victoria * |
| 70) Nalco de Vzla. * | 103) Químicos Derivados del coco, Quideco * |
| 71) NCH Vzla. | 104) Quim Master * |
| 72) Negroven * | 105) Quiproven |
| 73) Odipla | 106) Quitec |
| 74) Odorven | 107) Revestimiento Diversos, Redica |
| 75) Papel Sensibilizado, Papelsen | 108) Sindaix Vziana. |
| 76) Pegamentos M.P. * | 109) Soilax de Vzla. |
| | 110) South American Petrolite Corporation |
| | 111) Suministro Industria Textil, SUIT * |
| | 112) Stanhome Panamericana |

- | | |
|---|---|
| 113) Tanatex de Vzla. * | 10) Servicios Industriales Adrian |
| 114) Técnica de Envasados | 11) Servicios Integrados Agro-industriales |
| 115) Tematex de Vzla. | 12) Topecas Petroleum |
| 116) Tensotex * | |
| 117) 3M Manufacturera Vziana, * | |
| 118) United Chemical Packing | 3540 Productos Diversos Derivados del |
| 119) Varipack | Petróleo y del Carbón |
| 120) Velas Antorcha | Empresas del sector |
| 121) Velas Atilio Villareal | 1) Aplicadora Técnica |
| 122) Velas El Indio | 2) Badifa |
| 123) Velas La Divina Pastora | 3) Carbones venezolanos |
| 124) Velas Palmera | 4) Cindu de Vzla. |
| 125) Velas San Antonio | 5) Elsan de Vzla. |
| 126) Velas San Martín de Porres | 6) Fabrica de Productos Impermeables |
| 127) Velas Vzlanas. | Edil, Edilca |
| 128) Velerio La Aurora | 7) Industria de Productos Asfálticos, IPA |
| | 8) Industria de Productos Impermeabilizante |
| | Zone |
| 3530 Productos de Refinería de Petróleo | 9) Industria Zecasa |
| Empresas del sector | 10) Pavimentos Centrales |
| 1) Aditivos Orinoco, Adinoco | 11) Pavimentos Viales R.Z. |
| 2) Chemola de Vzla. | 12) Pegorca |
| 3) Industria Celta | 13) Productos Asfálticos del Campo |
| 4) Industrias Lubricantes Cark | 14) Roprats, C.A. |
| 5) Industrias Venoco | 15) Swepeco de Vzla. |
| 6) Imprecret | 16) Vziana. de Asfaltos |
| 7) Lubricantes y Grasas, Luga | 17) Vziana, de Coberturas, Vencor |
| 8) Puraloo | 18) Interholding |
| 9) Puramin | 19) Secofalca |

IMPORT PRICES OF SOME CHEMICALS

	Bs/kg CIF (1985)
Sodium hydroxide (USP)	36.--
Sodium carbonate (USP)	21.50 (14.06)
Acetone	10.50
Ethanol	11.--

	US\$/kg (1985)
Oleic acid (USP)	2.--
Triethanolamine (USP)	6.67
Sodium chloride anhydrous (USP)	0.90
Potassium chloride anhydrous (USP)	1.27
Magnesium hydroxide (BP)	7.33
Aluminum hydroxide dry (BP)	6.67

SINTESIS DE ETERES CICLICOS PROSTANOIDES CON ACTIVIDAD HEMATOLÓGICA O INMUNOLÓGICA

*Mary Isabel Cordero de Troconis,
José N. Domínguez y David R. Adams.

I. INTRODUCCION

El presente trabajo tuvo por objeto la obtención de éteres cíclicos prostanoideos, uno de ellos análogos de la Prostaciclina (PGI²), compuesto con importantes propiedades biológicas.

Para el desarrollo de la síntesis, se utilizó como materia prima el éster metílico de la Prostaglandina A² (PGA²) 15 acetato, la cual se extrajo del coral blando *Plexaura homomalla* recolectado en la costa Norte de Venezuela, obteniéndose varios

Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas 1051.

**Profesores Agregados de la Cátedra de Química I de la Facultad de Farmacia*

intermediarios prostanoideos hasta finalizar con los éteres cíclicos propuestos.

El trabajo también incluye generalidades de los aspectos biosintéticos, propiedades biológicas y potencial terapéutico de los principales éteres cíclicos prostanoideos, la Prostaciclina (PGI²) y sus análogos sintéticos.

De acuerdo con las posibles actividades biológicas de los compuestos sintetizados, se llevó a cabo la evaluación preliminar de los compuestos 17 y 19, al campo hematológico, obteniéndose resultados prometedores para uno de los éteres cíclicos 19, análogo de la Prostaciclina. El otro éter cíclico sintetizado 17, no presentó actividad hematológica, y fue sometido a evaluación inmunológica, observándose resultados positivos.

1.1. ORIGEN Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA PROSTACICLINA (PGI²)

La prostaciclina (PGI²) 1 conjuntamente con el Tromboxano A² (TXA²) 2 es uno de los productos biosintéticos ^{1,2} más importantes de la cascada metabólica del ácido araquidónico, un ácido graso insaturado presente en los fosfolípidos de la membrana celular.

La PGI² fue descubierta por Moncada y colaboradores², quienes detectaron la formación de una sustancia inestable, capaz de inhibir la agregación plaquetaria, a partir de los endoperóxidos en el endotelio vascular, la sustancia fue nombrada inicialmente PGX. Estos investigadores llegaron a la conclusión de que las paredes de los vasos sanguíneos sintetizaban la PGI², de acción inhibidora de la agregación plaquetaria, para contrarrestar o regular el efecto del TXA² ³ que promueve la agregación plaquetaria.

La PGI² fue reportada por Pace-Asciak⁴ como un intermediario inestable en la conversión Biosintética del Ácido Araquidónico 3 en el estómago de rata, pero su estructura fue elucidada por Johnson y colaboradores⁵; a partir de entonces fue nombrada como PGI². Posteriormente a la elucidación de su estructura la Prostaciclina ha sido reportada en diversos tejidos, además del tejido vascular², por ejemplo tejido pulmonar³ y mucosa gástrica.

Las propiedades biológicas de la PGI² han sido estudiadas ampliamente por varios grupos de investigadores^{1,5}. El descubrimiento de su acción inhibidora de la agregación plaquetaria y de su acción vasodilatadora⁷, junto con el descubrimiento de las acciones opuestas causadas por el TXA² ³ (agregador plaquetario y vasoconstrictor), han modificado los conceptos de Hemostasis y Trombosis; Moncada y colaboradores¹⁰ han postulado que PGI² y TXA² representan los polos opuestos del mismo mecanismo homeostático para la regulación de la agregabilidad plaquetaria "in vivo".

Moncada y Vane ^{2,11} demostraron que la PGI² es continuamente producida por las paredes internas de los vasos sanguíneos, siendo el compuesto responsable de impedir la adherencia de plaquetas a los vasos, previniendo la formación de trombos. El TXA² se produce en las plaquetas y promueve la agregación, en aquellos casos en los cuales hay daño del endotelio vascular. Por sus propiedades opuestas, la PGI² (vasodilatadora) y el TXA² (vasoconstrictor), se presume que pueden contribuir al mantenimiento del tono vascular.

Por otra parte, se ha reportado que en los tejidos con tumores malignos la relación PGI²/TXA² está alterada^{12,13}. En experimentación con rato-

nes, el suministro de PGI² inhibe la formación de metástasis ¹⁴, el mismo efecto lo produce el 1-(7-carboxiheptil)imidazol que es un inhibidor del TXA² ¹⁴.

Otro efecto reportado para la PGI², es la evidencia de que juega un papel importante en el control de la actividad de los glóbulos blancos durante los procesos inflamatorios¹⁵.

Se ha demostrado también que la PGI² es la principal prostaglandina producida en la mucosa gástrica de varias especies⁷, siendo inhibidor de la erosión de la mucosa del estómago de rata "in vivo" y reduce la secreción gástrica, por lo que actúa como protector de dicha mucosa.

Finalmente, hay evidencias de que la Prostaciclina a nivel de riñón parece estar implicada en el mecanismo de liberación de renina¹⁶.

1.2 BIOSINTESIS

La PGI² 1 y el TXA² 2 son los principales productos en el sistema vascular ^{1,6}, de la cascada metabólica del ácido araquidónico 3 el cual es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono, con cuatro dobles enlaces, presente en la membrana celular esterificado con fosfolípidos.

El ácido araquidónico 3¹⁶ es liberado de la membrana celular por acción de enzimas acilhidrolasas (fosfolipasa A²). En presencia de la ciclooxigenasa pasa a los endoperóxidos PGG² 4 y PGH² 5. A partir de estos endoperóxidos se sintetizan por acción de diferentes enzimas (figura 1) la PGI², PGE², PGD², PGF^{2α} y TXA².

1.3 SINTESIS DE PROSTACICLINAS

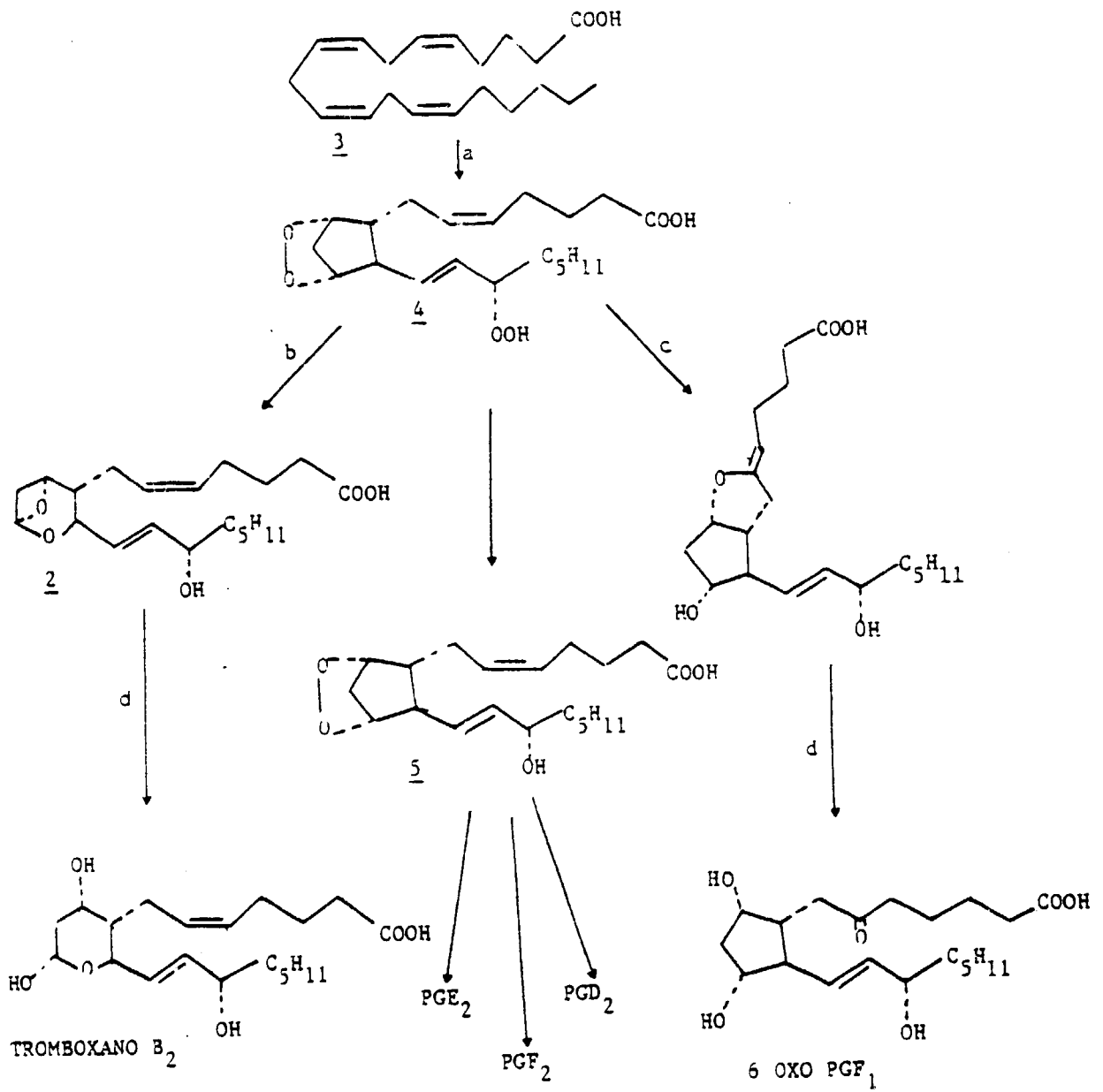
Una vez descubierta la PGI² por Moncada y colaboradores 6, ha sido sintetizada por diferentes grupos de investigadores 17, 18, debido a las bajas concentraciones en las cuales se encuentra como producto natural.

Las Prostaciclinas han sido sintetizadas por varios métodos, los más importantes utilizan reacción de ciclización con halógenos, reacción de ciclización con mercurio y reacción de ciclización con PhSeCl.

Para el presente trabajo se utilizó la reacción de ciclización con mercurio, ya que deseábamos obtener un análogo de PGI¹.

En la ciclización con mercurio (figura 2), se parte el éster metílico de PGF^{2α} 6a, se solubiliza en THF, se trata con una solución de Hg(OAc)² en H₂O: THF (1:1). La mezcla se deja reaccionar con agitación por 2 h. Luego se someten los isómeros obtenidos 7a y 7b a demercurización con NaBH₄ "in situ", una vez tratada la mezcla de reacción se obtienen el metil éster de 6^β PGI¹ 8a y el de 6^α PGI¹ 8b con un rendimiento total de 37% y una relación aproximada de 2:1.

364
FIGURA 1
BIOSINTESIS



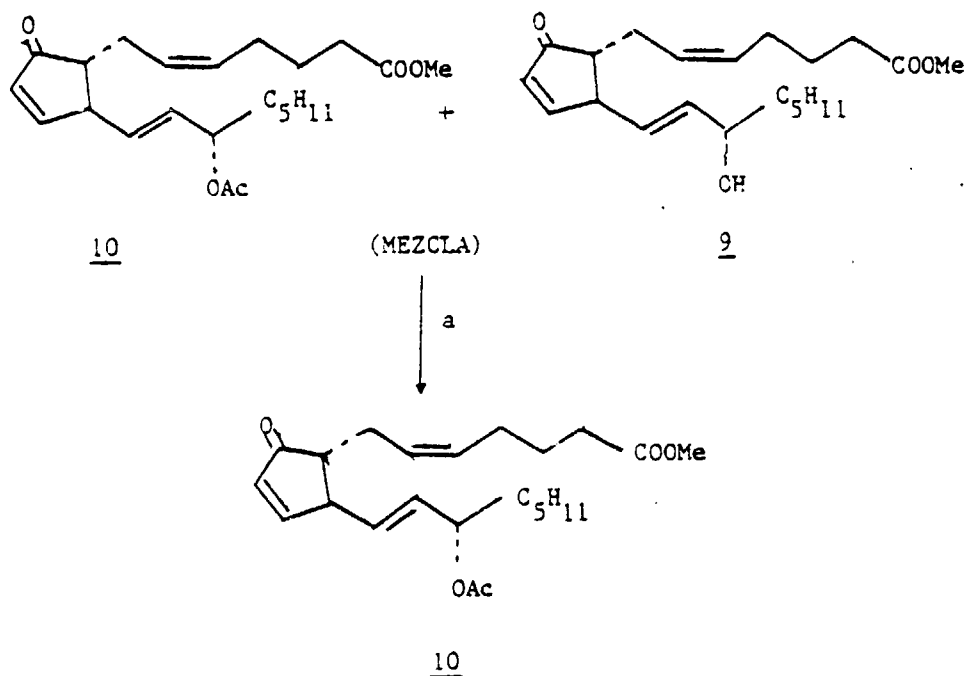
- a) PG ciclooxigenasa, 2 O²
- b) Tromboxano sintetasa
- c) PGI² sintetasa
- d) pH Fisiológico, proceso no enzimático.

SINTESIS DE ETERES... continuación

mientos y pureza aceptable. Para la extracción del coral se utilizó etanol acuoso (95%) siendo posible aislar dos fracciones de prostaglandinas, la primera constituida por PGA^2 15 acetato 9 y el éster metílico de PGA^2 15 acetato 10 (ca5%). La segunda fracción estaba constituida esencialmente por PGA^2 15S (ácido). Las variaciones del rendimiento con respecto a las reportadas por

La secuencia de síntesis para la obtención del compuesto 19, tomando como punto de partida al compuesto 10 (Figura 4) fue planificada tratando de obtener un compuesto análogo de la PGI^2 pero que fuese más estable, pues es conocido que la vida media de la Prostaciclina a pH fisiológico es de aproximadamente 3 minutos. Esta inestabilidad se debe a la presencia del doble enlace en C5,

FIGURA 3
ESTERIFICACION DE LA MEZCLA DE LOS
COMPUESTOS 9 Y 10 OBTENIDOS A PARTIR
DEL CORAL *PLEXAURA HOMOMALLA*



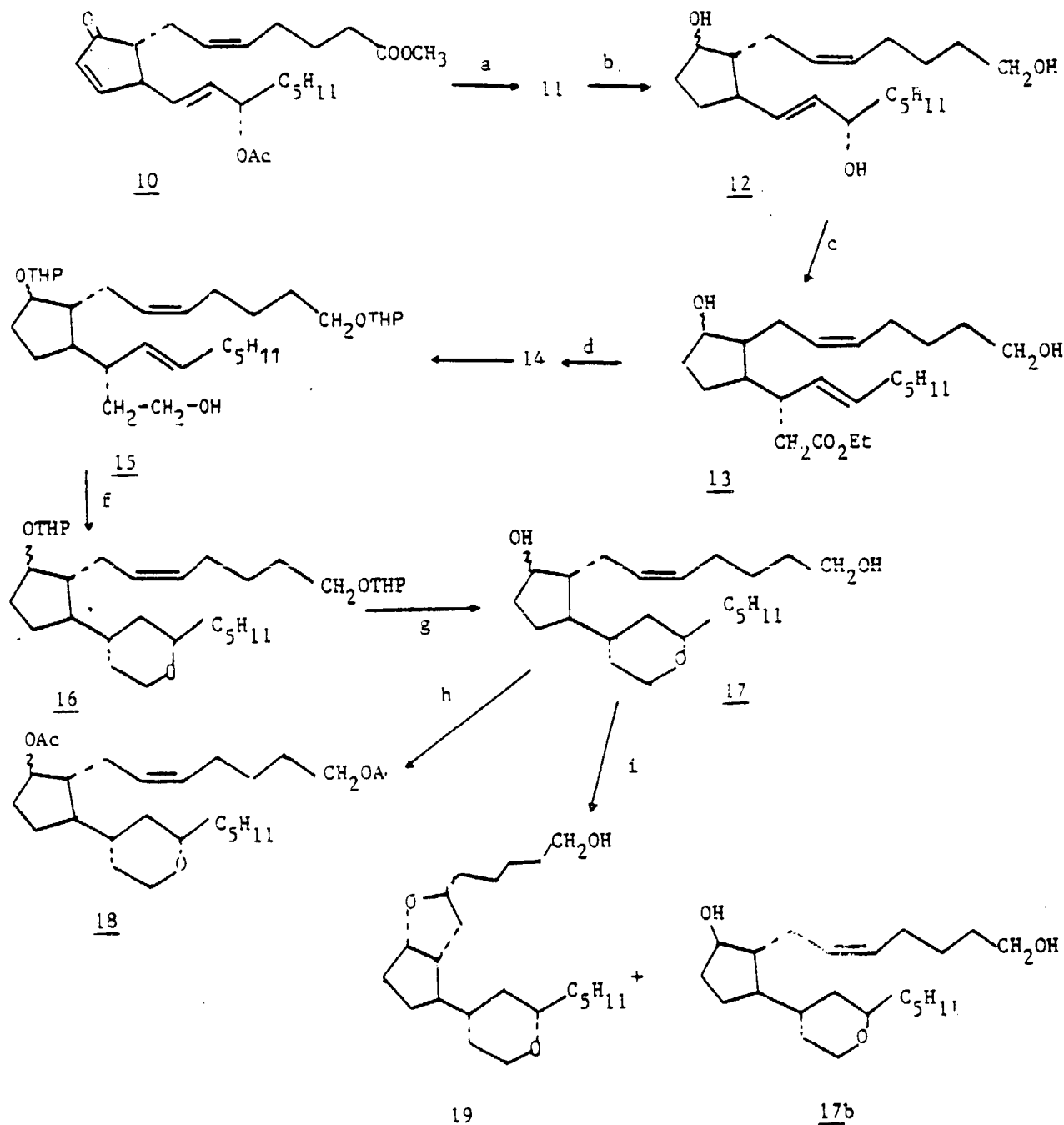
a) Anhídrido acético, Py, 0°

otros investigadores dependen de las regiones de recolección de las muestras, época del año y la parte del coral extraída.

La primera fracción (mezcla de los compuestos 9 y 10) fue sometida a acetilación (figura 3) sin separación previa de los dos compuestos, ya que el objetivo era obtener solamente el compuesto

aumentada por la presencia del grupo carboxílico; por esta razón en el producto final de esta síntesis se ha eliminado el doble enlace C5 y se ha cambiado la función carboxílica por la función alcohol primaria. La estructura de la PGI^2 es modificada por la acción de la prostaglandina dehidrogenasa³², al sustituir el grupo metílico en posición C15 por

FIGURA 4
ESQUEMA SINTEICO PARA LA OBTEN-
CION
DE LOS ETERES CICLICOS 17 Y 19



a) NaBH_4 , MeOH; b) H^+ , éter
c) Trietil ortoacetato, H^+ , ácido propiónico;
d) DHP, POCl_3 , éter

f) 1) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, H_2O : THF (1:1) 2) NaBH_4 ,
MeOH; g) H^+ , H_2O : THF;
h) Anhídrido acético, Py

SINTESIS DE ETERES... continuación

otro grupo, en este caso una union eter, el compuesto se debe degradar más lentamente y probablemente tendrá mayor duración de acción.

De acuerdo con la estructura 19, puede ser de mayor estabilidad que la PGI², y podría poseer acciones biológicas parecidas a la Prostaciclina aunque probablemente no sean de la misma magnitud.

En vista de las posibles acciones biológicas del compuesto 19 y de las pruebas biológicas a nuestra disposición, se escogió la referente a la inhibición de la agregación plaquetaria para que fuese determinada su actividad y la de algunos otros de los derivados sintetizados. Posteriormente se hizo la evaluación inmunológica del compuesto 17 que resultó ser inactivo como inhibidor de la agregación plaquetaria.

2.2. EFECTO SOBRE LA AGREGACION PLAQUETARIA MEDIANTE EL USO DE PGI²

Hasta ahora es conocido que la Prostaciclina es el inhibidor más potente de la agregación plaquetaria, y existe la hipótesis postulada por Moncada y colaboradores 10, de que TXA² y PGI² controlan el proceso homeostático para la regulación de la agregación plaquetaria "in vivo". Se cree que cuando hay daños del endotelio vascular, el TXA² promueve la agregación plaquetaria para que se forme el tapón hemostático; en la primera fase se produce la adhesión de plaquetas circulantes, posteriormente estas plaquetas segregan compuestos

tales como ADP, Calcio, Serotonina y se continúan agregando plaquetas para contribuir a la formación del tapon hemostático. Sin embargo, si el crecimiento de este tapon continua sin regulación alguna, puede producirse una trombosis; la Prostaciclina es la sustancia encargada de inhibir el aumento exagerado de la agregación plaquetaria.

En este trabajo se han probado los efectos sobre la agregación plaquetaria de varios de los compuestos sintetizados mediante el método turbidimétrico de Bc. Los resultados obtenidos se aprecia que, de los derivados ensayados (12, 13, 14, 15, 17, 19) sólo el compuesto 19 presentó acción inhibitoria de la agregación plaquetaria (ver Tabla 1).

El compuesto 19 es bastante interesante en su acción, ya que presenta un 100% de inhibición al utilizar colágeno (1/μg/ml) o ADP (10/μm). La inhibición de la agregación es producida por una concentración de 320 /μM (2,5/μl) y se prolonga hasta 2,5 h.

2.3. PROSTAGLANDINAS Y RESPUESTA INMUNOLOGICA

La regulación de la respuesta inmunológica causada por las prostaglandinas ha sido estudiada por diferentes autores 33,34. Los primeros en observar el papel de la síntesis de las prostaglandinas en la regulación y control de la respuesta inmunológica, fueron Webb y colaboradores 34. Posteriormente se han realizado estudios

**TABLA 1
EFECTO SOBRE LA
AGREGACION PLAQUETARIA**

COMPUESTOS	CONCENTRACION USADA (/μM)	INDUCTOR DE LA AGREGACION (/μM)	Efecto
19	280	ADP 10	moderado
19	320	ADP 10	100%
17	320	ADP 10	ninguno
15	320	ADP 10	ninguno
14	320	ADP 10	ninguno
13	320	ADP 10	ninguno
12	320	ADP 10	ninguno
19	320	Colágeno 1 μg/ml	100% (2,5h)
19	320	Colágeno 1 μg/ml	100 (4,5 min)

"in vivo" e "in vitro" 33 para tratar de explicar el mecanismo de acción de estos efectos; las evidencias indican que las prostaglandinas ejercen su efecto por influencia sobre los niveles intracelulares del AMP-c 35-36, es decir, a través del sistema AMP-c, adenilciclasa. Por ejemplo es aceptado que la PGE₂ ejerce su acción en varios tejidos por incremento de los niveles de AMP-c³².

Para el presente trabajo se ha tomado en consideración, que en virtud de que el éter cíclico 17 fue inactivo como inhibidor de la agregación plaquetaria, se sometió a dos tipos de pruebas inmunológicas diferentes, en una de ellas se comparó el efecto del compuesto 17 con el efecto de la PGE₂ sobre la respuesta proliferativa alógena (MLC) de linfocitos de sangre periférica en individuos normales, en la otra prueba se compararon los efectos sobre la respuesta blastogénica en linfocitos humanos de sangre periférica, estimulados con una dosis óptima de fitohemaglutinina (PHA).

La respuesta blastogénica en MLC 37 es una respuesta inmunológica específica contra un antígeno alógeno (antígeno extraño). En esta prueba se observó un efecto supresor de la respuesta proliferativa de los linfocitos llegándose hasta un 58% de supresión para una concentración molar de 10⁻⁵, (tabla 2).

La respuesta a la PHA es una respuesta policlonal no específica; en esta prueba se pudo observar que el compuesto 17 presenta una actividad supresora de 77% de la respuesta linfocitaria a la PHA, (tabla 2).

Tomando como referencia los resultados de la evaluación inmunológica de la PGE, los resultados obtenidos para el compuesto 17 (77% de inhibición de la respuesta a la PHA y 58% de inhibición en la respuesta proliferativa en MLC) nos indican que es un compuesto con posible utilidad en el campo inmunológico, aún cuando sea inactivo como inhibidor de la agregación plaquetaria.

TABLA 2
PORCENTAJE DE INHIBICION EN LA
RESPUESTA PROLIFERATIVA CON PHA.

B/A	PGE ₂	17
10 ⁻³		77%
10 ⁻⁴		31%
10 ⁻⁵	87%	25%
10 ⁻⁶	70%	
10 ⁻⁷	49%	
PORCENTAJE DE INHIBICION A LA RESPUESTA PROLIFERATIVA EN MLC		
B/A	PGE ₂	17
10 ⁻⁵	81%	58%
10 ⁻⁶	69%	39%
10 ⁻⁷	44%	36%

A = Prostaglandina utilizada

B = Concentración molar

NOTAS:

- a. Todos los compuestos sintetizados fueron purificados por cromatografía de capa fina y su estructura fue elucidada utilizando espectros de masas, espectro de resonancia magnética nuclear y espectro de infrarrojo.
- b. La evaluación de las pruebas hematológicas, fueron realizadas en el Centro de Bioquímica y Biofísica-IVIC, Laboratorio del Dr. Rafael Apriz.
- c. La evaluación inmunológica fue realizada en el Instituto de Anatomía Patológica, Unidad de Inmunología Clínica, U.C.V. Laboratorio del Dr. Nicolás Bianco.

RESUMEN:

En este trabajo se presenta la síntesis de algunos éteres cíclicos prostanoideos, análogos de la prostaciclina obtenidos partiendo del intermediario PGA^2 (extraído del coral blando *Plexaura homomalla*, recolectado en la costa norte de Venezuela); conjuntamente con algunas pruebas farmacológicas preliminares en el área de inmunología o hematología.

ABSTRACT:

Some cyclic ethers analogues of prostacyclin have been synthesized from PGA^2 . The intermediate PGA^2 was extracted from *Plexaura homomalla* collected in Venezuelan north coast. Some preliminary results of its immunologic and hematologic activities are reported.

BIBLIOGRAFIA:

1. K. C. Nicolaou, G. P. Gasic y W. E. Barnette, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **17**, 293 (1978).
2. S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting y J. R. Vane, *Nature*, **263**, 563 (1976).
3. M. Hamberg, J. Svensson y B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **72**, 2994 (1975).
4. C. Pace-Asciak, *J. Am. Chem. Soc.* **98** 2348 (1976).
5. R. A. Johnson, D. R. Morton, J. H. Kinner, R. R. Gorman, R. McGuire, F. F. Sun, N. Whittaker, S. Bunting, S. A. Salmon, S. Moncada y J. R. Vane, *Prostaglandins*, **12**, 915 (1976).
6. R. J. Gryglewski, R. Korbut y A. C. Ocetkiewicz, *Nature*, **273**, 765 (1980).
7. S. Moncada, J. A. Salmon, J. R. Vane y B. J. R. Whittle, *J. Physiol.*, **275**, 40 (1977).
8. a) B. J. R. Whittle, y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 579 (1978).
b) M. P. L. Caron y K. Groszow, *Progress in Med. Chem.*, **15**, 357 (1978).
c) R. R. Gorman y A. Marcus, *Prostaglandins and Cardiovascular disease*, Reportes de la Cia. Upjohn.
d) J. Brian Smith, *Am. J. of Pathology*, **99**, 743 (1980).
e) J. C. McGill, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **21**, 479 (1981).
9. J. M. Armstrong, N. Lattimer, S. Moncada y J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.*, **62**, 125 (1978).
10. S. Moncada y J. R. Vane, *Drugs*, **21**, 5, 430 (1981).
11. a) J. A. Salmon y col., *Biochim. Biophys. Acta*, **523**, 250 (1978).
b) R. J. Gryglewski y col., *Prostaglandins*, **12**, 585 (1976).
12. I. F. Stanford, y col., V International Conference of Prostaglandins, Abstract 144 (1982).
13. M. A. Carroll, y col., V International Conference of Prostaglandins, Abstract 150 (1982).
14. K. V. Honn, *Prostaglandins Relat. Lipids*, **2**, 733 (1982).
15. B. B. Weksler, J. M. Knapp y E. A. Jaffe, *Blood*, **50**, 285, Abstract 639 (1977).
16. a) E. J. Corey, A. E. Barton y D. A. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4278 (1980).
b) D. R. Adams, J. N. Dominguez y L. Gómez, *Acta Científica Venezolana*, **33**, 1 (1982).
17. a) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette y R. L. Magolda, *J. Chem. Res. Miniprint*, 2444 (1979).
b) R. A. Johnson y col., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4182 (1977).
18. a) B. De y col., *Prostaglandins*, **19**, 221 (1980).
b) R. A. Johnson y col., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7690 (1978).
19. E. J. Corey, S. Keck y I. Szekely, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2006 (1978).
20. a) R. Ceserani, y col., V International Conference of Prostaglandins, Abstract 511 (1982).
b) W. Skuodalla y H. Vorbruggen, V International Conference of Prostaglandins, Abstract 129 (1982).
21. K. C. Nicolaou, W. E. Barnette y R. L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3486 (1981).
22. E. W. Collington, y col., V International Conference of Prostaglandins, Abstract 512 (1982).
23. B. J. R. Whittle y N. K. Boughron-Smith, "16 Phenoxy Prostacyclin Analogs-Potent, selective Antitumor admodunds en Prostacyclin Ed. J. R. Vane y S. Bergstrom, Raven Press (1979), 159.
24. M. Massobrio y col., V International Conference of Prostaglandins, Abstract 432 (1982).
25. P. Crabbe, G. A. Garcia, L. A. Maldonado, "Syntheses of Modified Prostaglandins en Prostaglandin Research" Ed. P. Crabbe, Academic Press (1977), 223.
26. A. J. Weinheimer y R. L. Soraggin, *Tetrahedron Letters*, 5185 (1969).
27. W. P. Schneider y col., *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 1222 (1977).
28. J. N. Dominguez, D. R. Adams y J. Flamerich, *Rev. Lat. Quim.*, **11**, 56 (1980).
29. A. Prince, F. S. Alvarez y J. Young, *Prostaglandins*, **3**, 531 (1973).
30. J. N. Dominguez, trabajo de ascenso a la categoría de titular, biblioteca de la Facultad de Farmacia U.C.V. (1982).
31. J. Flamerich, trabajo de ascenso a la categoría de asociado, biblioteca de la Facultad de Farmacia, U.C.V.
32. a) L. Myatt y col., "Metabolism of Prostacyclin and 6-oxo-PGF₁ in man" en *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, ed. P. J. Lewis y J. O'Grady, Raven Press, (1981) p. 25.
b) P. Y.-K. Wong, F. F. Sun y J. C. McGill, *J. of Biol. Chem.*, **253**, 5555 (1978).
33. J. S. Goodwin y D. R. Webb, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **15**, 106 (1980).
34. D. R. Webb y P. L. Osneroff, *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.*, **73**, 1300 (1975).
35. T. B. Strom, A. F. Lundin y C. B. Carpenter, "The role of Cyclic Nucleotides in Lymphocyte activation and function" En *Progress in Clinical Immunology*, Vol. 31, Ed. R. S. Schwartz, Grune y Stratton, New York, (1977), p. 115.
36. N. Rosen, J. Schneck, R. Bloom y M. O. Rosen, *J. Cyclic Nucleotide Res.*, **5**, 345 (1978).
37. J. O'Leary y col., "Mixed Lymphocyte Reaction" in *Manual of Clinical Immunology*, Ed. N. R. Rose y H. Friedman, Amer. Society for Microbiology Washington.

TRABAJOS

PROSTAGLANDINAS OBTENIDAS A PARTIR DEL CORAL BLANDO PLEXAURA HOMOMALLA Y ALGUNAS MODIFICACIONES QUIMICAS.

* Flamerich, Julio

** Domínguez, José N.

*** Adams, David R.

Introducción

Las Prostaglandinas constituyen una clase de productos naturales de variadas y potentes actividades biológicas, provenientes de la síntesis de ácidos grasos poli-insaturados derivados del ácido Linoleico¹.

En 1930, Kurzrok y Lieb², demostraron que el sémen humano inducía fuertes contracciones y relajaciones cuando era aplicado al útero humano. En 1933 y 1934 Von Euler y Goldblatt³ demostraron la presencia de un agente vasodepresor y un factor estimulador del músculo liso en la plasma seminal humano y las glándulas vesiculares del carnero. En 1969, A. J. Weinheimer y R.L. Spraggins⁴ reportaron la existencia de cantidades relativamente grandes, (1.3% y 0.2% de peso seco) de dos Prostaglandinas poco usuales en especímenes de *Plexaura homomalla* que tenían la configuración no natural en C(15) y además no exhibían las propiedades biológicas de los mismos compuestos aislados de mamíferos, siendo su función desconocida.

* Flamerich, Julio. Prof. Agregado. Facultad de Farmacia U.C.V.

** Domínguez, José N. Prof. Titular. Facultad de Farmacia U.C.V.

*** Adams, David R. Prof. Asociado. Facultad de Farmacia. U.C.V.

PROSTAGLANDINAS ... Continuación

Más tarde en 1972, Light y Samuelson⁵ reportaron la presencia conjunta de epimeros 15-R y 15-S en especies de *Plexaura homomalla* recolectados en las costas de Florida, siendo el primero de ellos el más abundante. También otros investigadores⁶ encontraron que algunos especímenes de *Plexaura homomalla* recolectados en la misma región daban como producto principal de la extracción el epímero S más que el de configuración R.

De lo reportado en la literatura se puede observar que la disponibilidad del intermedio PGA 2 extraído de los corales marinos^{4,6,7} *Plexaura homomalla* ha estimulado los programas de investigación en la síntesis parcial de numerosas Prostaglandinas modificadas⁸. Esta disponibilidad de PAG 2 como material de partida, presenta la ventaja de proveer la estructura deseada, con estereo-química y funcionalidad apropiada, simplificando ésto la fase de resolución estereoquímica de dichas estructuras, ventaja importante sobre los esquemas de síntesis total⁹.

En los últimos años, en este campo de investigación se han realizado modificaciones químicas a la estructura de las Prostaglandinas con el propósito de buscar nuevos derivados de actividad biológica definida. Tales modificaciones se han realizado en el anillo, en las posiciones C(11), C(15), C(20) y en ambas cadenas de estas estructuras.

Basándonos de actividad biológica y aplicación terapéutica¹¹ de estos compuestos, la presente investigación tiene como objetivos principales el estudio químico de la especie *Plexaura homomalla* recolectada en la costa de Venezuela, reportándose así por primera vez el hallazgo de Prostaglandinas en nuestro país²⁰ a partir de esta fuente natural y algunas modificaciones en su estructura química.

Discusión

En la parte experimental de este estudio se describen dos métodos para extracción de Prostaglandinas; el método de extracción¹³ A se basa en la hidrólisis enzimática, transformación a sus sales y regeneración de la forma ácida soluble en solvente orgánico obteniéndose en su totalidad el 15-S-PGA 2 ácido. El método⁶ B es una extracción directa y mediante él se logró la identificación de cuatro derivados 1;2;3;4; (Fig. 1). También se desarrolló un nuevo método de extracción que permite en forma rápida la obtención de 15-S-PGA 2 metil-éster-acetato 3 en alto grado de pureza simplificándose en esta forma el método de extracción, por no requerirse de cromatografía en columna para la purificación y además evita someter el extracto a cambios bruscos de pH, que pueden causar la isomerización de PGA 2 a PGB 2; este método de

extracción ofrece rendimientos que oscilan entre 4 y 7%.

Además de las extracciones hechas sobre la especie *Plexaura homomalla* se investigó el contenido de Prostaglandinas en la especie *Plexaura flexuosa* a fin de corroborar los resultados obtenidos por otros investigadores¹⁴, obteniéndose rendimientos sumamente bajos o justificándose por ello la continuación del estudio en dicha especie.

El aceite obtenido por el método de extracción¹³ A fue examinado en capa fina observándose los siguientes Rf 0.75; 0.70; 0.50; 0.40, con predominio del compuesto de Rf. 0.40 que resultó ser el 15-S-PGA 2 ácido 1 (Fig. 1).

El crudo obtenido por el método A se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel y mezclas de benceno: metanol en concentraciones crecientes 2, 4, 7 y 10%, obteniéndose la mayor concentración del compuesto en la fracción correspondiente a 7% de metanol, siendo su estructura la 15-S-PGA 2 ácido 1, caracterizada por U.V.; R.M.N. y espectroscopia de masas⁶. Además de estos datos que confirman la estructura 1 la determinación de la configuración en C (15) se hizo mediante el método de Weinheimer⁴ transformando la 15-S-PGA 2 a 15-S-PGB 2 con solución de metóxido de sodio en metanol y posteriormente tratado con ácido, a fin de regenerar la enona. La rotación específica sufrió una variación de (+) 126° a (+) 13°; la transformación de PGA 2 a PGB 2 fue confirmada por U.V. cambiando la λ_{max} de 217 nm a 278 nm. Se repitió la experiencia anterior con el epímero 15-R-PGA¹⁶ cambiando el poder rotatorio específico de (+) 110° a (-) 57.5°; los resultados obtenidos se compararon a los reportados en la literatura¹⁵ llegándose a la conclusión que el compuesto 1 correspondía al 15-S-PGA 2 (Fig. 2).

Luego de la purificación e identificación⁶ de 1 se procedió a su esterificación con diazometano¹⁷; la reacción se siguió por cromatografía de capa fina contra patrón de PGA 2 ácido 1 cambiando el Rf de 0.50 hasta 0.90. Una vez purificado 2 por cromatografía preparativa en capa fina fue identificado a través de sus datos espectroscópicos⁶. Seguidamente se preparó el derivado 3. Esta reacción se controló por cromatografía en capa fina. El derivado 3 se purificó por cromatografía en columna y se identificó a través de sus datos espectroscópicos. Una vez obtenido el derivado 3 se procedió a la reacción de adición de Michael¹⁸ para incorporar el grupo, 1,3 ditiano a la posición C (11). Esta reacción se llevó a cabo por el método de Brown¹⁸. La reacción fue controlada por cromatografía de capa fina cambiando su Rf respecto a 3 de 0,8 a 0,9. Se purificó el compuesto 5 por cromatografía preparativa en capa fina dando un rendimiento de 89%. El compuesto 5 se identificó a partir de sus datos espectroscópicos. En U.V. no presentó absorción a 217 nm del sistema ciclopentenona de la PGA 2 lo que

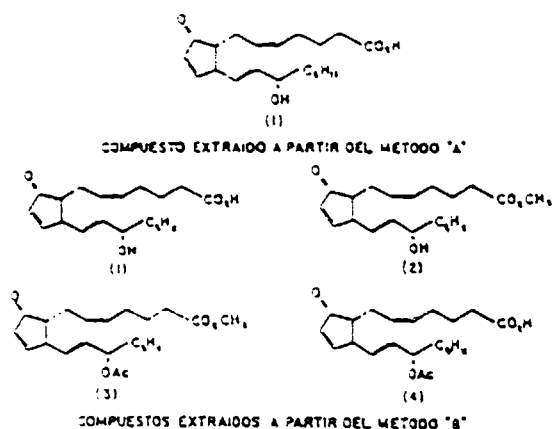


FIGURA 1

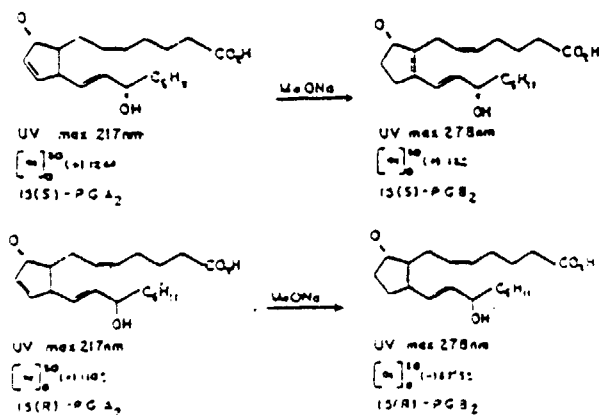


FIGURA 2

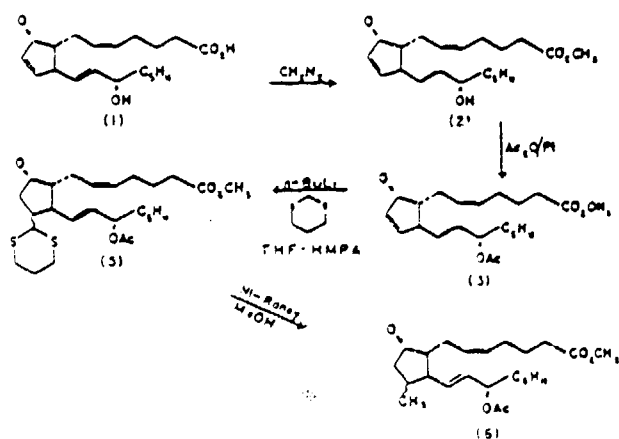


FIGURA 3

indica la adición 1, 4 al anillo y se mantuvieron los ésteres en las posiciones C(1) y C(15). RMN dió como información la desaparición de los dobles de dobles con desplazamiento químico 7,45 y 6,17 ppm confirmando esto la adición 1, 4 al anillo. El espectro de masas dió como ión molecular (M⁺) 510. El último paso de este esquema fue la obtención del derivado metilado δ en la posición C(11) por reducción del ditianil con Níquel-Raney¹⁹, una vez purificado se identificó a través de sus datos espectroscópicos. RMN 1, 24 (d,3H, C 11, CH 3); m/e: (M⁺) 406.

Experimental

Los espectros infrarrojos (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 297. Las absorciones más importantes son reportadas en cm. La calibración se hizo con poliestireno a 1601 cm. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Varian modelo 360-SL 60 MHz usando como solvente CHCL₃ y TMS como referencia interna. El desplazamiento químico está reportado en ppm en relación al TMS (). Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro AEI-MS9 a 30 e.v. La rotación óptica se determinó en un polarímetro Polax Atago usando cloroformo como solvente. Los espectros ultravioleta (UV) se determinaron en un espectrofotómetro Varian Cary 219 usando metanol como solvente. La cromatografía analítica se desarrolló usando silica gel 254 GF, teniendo un espesor de 0,25 mm. Las manchas se revelaron con iodo. La cromatografía preparativa se desarrolló usando silica gel 254 GF como adsorbente desarrolló usando silica gel 254 GF como adsorbente con un espesor de 1 mm. Las manchas se localizaron con luz ultravioleta. La cromatografía en columna se desarrolló sobre silica gel 60-230 mesh como adsorbente.

**EXTRACCION DEL CORAL BLANDO
 Plexaura homomalla
 EN LA OBTENCION DE PROSTAGLANDINAS:**

Método A

Esta extracción se llevó a cabo por el método descrito en la literatura¹³; para ello se pesaron 200 g. de coral *Plexaura homomalla*, se colocaron en una licuadora conjuntamente con solución salina de composición 0,1 M NaCl/0,05M CaCl₂ (1 L). El material fue molido (5 min), se decantó el sobrenadante y el residuo sólido fue tratado de nuevo con solución salina (500 ml), se agitó (5 min), se filtró y los extractos acuosos se reunieron, ajustándose a un pH alcalino, se dejó bajo agitación por (15 h.). Después de este tiempo se ajustó a pH ácido y la presencia de Prostaglandinas se puso de manifiesto por cromatografía de capa fina, usando como eluente una mezcla de benceno: tetrahidrofurano: ácido fórmico (75:25:1), apareciendo cuatro manchas de Rf (0,75;0,70;0,50;0,40). Al extracto acuoso se

PROSTAGLANDINAS Continuación

le añadió acetona fría (0°C), (1.5 L), se filtró a vacío y el sólido se lavó con una solución de acetona: agua (1:1, 500 ml), seguidos por acetona (200 ml). La acetona se evaporó al vacío a temperatura de 45°C. Los extractos acuosos se extrajeron con una mezcla de éter: acetato de etilo 75:25, (3x250 ml). El extracto orgánico se lavó con agua y se evaporó al vacío hasta obtener un aceite de color rojizo que pesó 11.8 g. Este aceite se chequeó por cromatografía de capa fina usando el sistema anterior obteniéndose las mismas cuatro manchas con igual Rf a las anteriores. El aceite resultante se disolvió en metanol (15 ml), se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio (60 ml), y se diluyó con agua (300 ml), extrayéndose la solución con benceno (3x250 ml) para eliminar los neutros. Los extractos bencénicos se lavaron con solución diluida de bicarbonato de sodio (100 ml) y una vez reunidos los extractos acuosos, se pasaron a través de carbón activado y celite para su purificación. Los extractos acuosos se acidificaron con solución de HCL al 20% y se extrajeron con diclorometano (3x300 ml). Los extractos orgánicos, se reunieron y se lavaron con agua (500 ml), seguidos por solución saturada de NaCl (200 ml), la capa orgánica se dejó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó hasta obtener un aceite de color amarillo que pesó 6.98 g.; este aceite chequeado por cromatografía de capa fina usando el mismo sistema de solventes empleado con anterioridad dió como resultado una mancha cuyo Rf fue 0.40. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel como fase estacionaria y mezclas de benceno: metanol 2,4,7 y 10%, obteniéndose la mayor concentración de compuesto en la fracción 7% de metanol que resultó ser el ácido (5Z, 13E, 15S)-15-hidroxi-9-oxoprostá-5,10,13-trien-1-oico presentando las siguientes características espectroscópicas:

U.V.: λ_{max} (MeOH) 217 nm E 10885. $[\alpha]_D^{20}$ (+) 126° (CHCl₃). IR: (cm⁻¹) 3700-3450 (OH-CO₂ CH); 2630 (CH); 1710 (CO); 970 (CH); 750 (CH₂) 4. RMN ppm: 7,5 (d de d, 1H, C 10 H); 6,4 (s, ancho, 2H, CO₂ H, OH); 6,1 (d de d, 1H, C 11 H); 5,6 (m, 2H, C 13 vinil); 4,1 (m, 1H, C 15 H); 3,26 (m, 1H, C 12 H); 0,88 (t ancho, 3H, C 20 CH₃); m/e: No (M⁺); 316 (21%, M⁺-H₂O); 229 (M⁺-H₂O-C₄H₇O₂); 190 (40% M⁺-H₂O-C₆H₉CO₂H); 133 (67%, M⁺-C₆H₉CO₂H-C₄H₉); 119 (43%, M⁺-H₂O-C₆H₉CO₂H-C₅H₁₁); 43 (100%).

Método B

Esta extracción se llevó a cabo por el método de Schneider⁶ y colaboradores. Para ello se pesaron 165 g. de coral conservado en hielo seco y se cortaron en pequeños trozos; luego se trituraron en una licuadora con etanol acuoso 95% (500 ml), se agitó manteniendo la temperatura baja con adición de pequeños trozos de hielo seco. Se filtró y el material sólido fue nuevamente agitado con etanol acuoso 95% (500 ml). Los filtrados se reunieron y se evaporaron a vacío y el

aceite resultante fue extraído con acetato de etilo (4x500 ml). El extracto orgánico se lavó con HCL 1N (2x200 ml) seguidos por solución saturada de cloruro de sodio (3x100 ml); se dejó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta dar un aceite de color rojo oscuro que pesó 12,7 g. Este aceite se separó en sus constituyentes por cromatografía de columna sobre sílica gel como fase estacionaria y como eluyente cloroformo, seguido por cloroformo: metanol 2% dando: 0,8 g (0,5%) 1; 0,51 g. (0,31%) 2; 4,43 g. (2,7%) 3; 0,05 g (0,03%) 4. aceites de color amarillo claro después de haber sido purificado con carbón activado en metanol. Los compuestos extraídos por el método de extracción B fueron caracterizados a través de sus datos espectroscópicos⁶:

Ester metílico del ácido (5Z, 13E, 15S)-15-hidroxi-9-oxoprostá-5,10,13-trien-1-oico 2.

U.V.: λ_{max} (MeOH) 217 nm E 10140; IR: (cm⁻¹) 3450 (OH); 2930 (CH); 1730 (CO); 1710 (CO); 970 (CH); 750, (CH₂) 4. RMN ppm 7,45 (d de d, H, C 10 H); 6,12 (d de d, 1 H, C 11 H); 5,55 (m, 2H, C 13 vinil); 5,36 (m, 2H, C 5 vinil); 4,25-3,85 (m, 1H, C 15 H); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 3,35-3,05 (m, 1 H, C 12 H); 0,88 (t, ancho, 3H, C 20 CH₃). m/e: 348 (1%, M⁺); 330 (15%, M⁺-H₂O); 299 (7%, M⁺-H₂O-OCH₃); 229 (8%, M⁺-H₂O-C₅H₉O₂); 190 (84%, M⁺-H₂O-C₆H₉CO₂CH₃); 133 (61%, M⁺-H₂O-C₆H₉CO₂-CH₃-C₄H₉); 119 (81%, M⁺-H₂O-C₆H₉CO₂CH₃-C₅H₁₁); 43 (100%, CH₃CO).

Ester metílico del ácido (5Z, 13E, 15S)-15-acetil-9-oxoprostá-5,10,13-trien-1-oico 3.

U.V.: λ_{max} (MeOH) 217 nm E 10800; IR (cm⁻¹): 2930 (CH); 1730 (CO); 1710 (CO); 970 (CH); 750 (CH₂) 4. RMN ppm: 7,45 (d de d, 1H, C 10 H); 6,17 (d de d, 1H, C 11 H); 5,70-5,50 (m, 5H, vinil y C 15 H); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 3,36-3,06 (m, 1H, C 12 H); 2,03 (s, 3H, CH₃CO); 0,88 (t ancho, 3H, C 20 CH₃) m/e: No (M⁺); 330 (23%, M⁺-AcOH); 299 (9%, M⁺-AcOH-OCH₃); 229 (12%, M⁺-AcOH-C₅H₉O₂); 190 (54%, M⁺-AcOH-C₆H₉CO₂CH₃); 133 (53%, M⁺-AcOH-C₆H₉CO₂CH₃-C₄H₉); 119 (46%, M⁺-AcOH-C₆H₉CO₂CH₃-C₅H₁₁); 43 (100%, CH₃CO).

Acido (5Z, 13E, 15S)-15-acetil-9-oxoprostá-5,10,13-trien-1 oico 4

U.V.: λ_{max} (MeOH) 217 nm. IR: (cm⁻¹): 3450-3100 (OH); 2390 (CH); 1710 (CO); 970 (CH); 750 (CH₂) 4. RMN ppm: 7,53 (d de d, 1H, C 10 H); 7,10,6,50 (s, 1H, CO₂H); 6,16 (d de d, 1H, C 11 H); 5,75-5,00 (m, 5H, vinil y C 15); 3,7-3,4 (m, 1H, C 12 H); 2,05 (s, 3H, CH₃CO); 0,88 (t ancho, 3H, C 20 CH₃). m/e: No (M⁺); 316 (13%, M⁺-AcOH); 229 (13%, M⁺-AcOH-C₄H₉O₂); 190 (21%, M⁺-AcOH-C₆H₉CO₂H); 133 (34%, M⁺-AcOH-C₆H₉CO₂H-C₄H₉); 119 (26%, M⁺-AcOH-C₆H₉CO₂H-C₅H₁₁); 43 (100%, CH₃CO).

Síntesis

Ester metílico del ácido (5Z, 13E, 15S)-15-hidroxi-9-oxoprostá-5,10,13-trien-1-oico 2.

La esterificación de la 15-S-PGA 2 ácido 1 se llevó a cabo con diazometano¹⁷ por el método de McKay a partir de 6,254 g. de la (N-metil-N-nitro-nitroso-guanidina) en medio alcalino. Una vez obtenido el diazometano en éter, éste se añadió a una solución de 15-S-PGA 2 ácido 1 10,0 g. (0,0299 mol) a 0°C. Una vez añadido el diazometano la reacción se siguió por cromatografía en capa fina observándose un cambio en el Rf desde 0,4 hasta 0,9. El exceso de diazometano se eliminó con solución de ácido acético al 2% (100 ml) y luego se lavó con bicarbonato de sodio 5% (3x50 ml). Por último se lavó la capa etérea con agua (200 ml) seguida de solución saturada de cloruro de sodio (100 ml); el extracto orgánico se dejó en sulfato de sodio anhidro y después de evaporar dió un aceite de color amarillo pálido, se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo: metanol 2%) 9,91 g. (95%).

Ester metílico del ácido (5Z, 13E, 15S)-15-acetil-9-oxoprostá-5,10,13-trien-1-oico 3.

La obtención del acetato en C(15) se realizó mediante el método de Schneider⁶. En un balón de fondo redondo de 25 ml provisto de una barra magnética se colocaron 15-S-PGA 2 -metil éster 2 0,679 g. (1,95 mm) disueltos en anhídrido acético (1 ml, 10,0 mm). El balón se sumergió en un baño de hielo y se agregó piridina (1 ml) gota a gota y se dejó con agitación durante 5 h. La solución se transfirió a un embudo de separación con éter (50 ml) y la capa etérea lavada con sulfato de cobre (3x100 ml). Se desecó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para dar un aceite de color amarillo claro 0,67 g. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel y éter como eluyente obteniéndose 0,58 g. de aceite (75,6%) de 3.

Ester metílico del ácido (5Z, 13E, 11 (R,S), 15S)-11 (1',3' ditiánil)- 15-acetil-9-oxoprostá-5,13-dien-1-oico 5.

La obtención del derivado 5 se hizo mediante el método de Brown¹⁸ con algunas modificaciones. En un balón de fondo redondo de 25 ml provisto de una barra magnética, se colocaron 1,3 ditiánil (307,5 mg, 2,56 mm) seguidos de THF (4 ml). Se agitó y enfrió a -40°C (isopropanol: hielo seco); seguidamente se añadió n-butir-litio (1,6 ml, 2,56 mm) gota a gota y con agitación; la solución se dejó a 20°C por 1 h. Se ajustó la temperatura a -78°C y se añadió HMPA gota a gota (1 ml), tomando la solución un color amarillento; se añadió 3,1 g. (2,56 mm) disueltos en THF seco, cambiando la coloración de la solución a un rojo oscuro. La reacción se dejó por 10 min., luego se agregó solución saturada de cloruro de amonio cambiando la coloración de rojo oscuro a amarillo pálido. Se retiró el baño de hielo y se dejó hasta alcanzar temperatura ambiente con agitación por 30 min. La solución resultante se extrajo con éter (3x150 ml); el extracto etéreo se lavó

con solución saturada de cloruro de sodio, desecándose sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó hasta un aceite de color rojo oscuro que una vez purificado por cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel y como eluyente una mezcla de éter de petróleo: acetato de etilo (9:1), pesó 1,16 g. (89%).

U.V: λ_{max} (MeOH) no mostró absorción. IR (cm⁻¹): 2930 (CH); 1730 (CO); 1440 (CH 2); 985 (CH); 750 (CH 2) 4. RMN ppm: 5,80 (m, 4H, vinil C 5 y C 13 H); 3,66 (s, 3H, OCH 3); 2,06 (s, 3H, CH 3 CO); 0,88 (t ancho 3H, C 20 CH 3). m/e: 510 (M⁺); 330 (13; 1%, M⁺-C 4 H 8 S 2 -AcOH); 300 (7,9%, M⁺-C 4 H 7 S 2 -AcOH-OCH 3); 190 (41,4%, M⁺-C 4 H 7 S 2 -AcOH-C 8 H 13 O 2); 43 (100%, CH 3 CO).

Ester metílico del ácido (5Z, 13E)-11 (R,S)-15-S-11-metil-15-acetil-9-oxoprostá-5,13-dien-1-oico 6.

En un balón fondo redondo de 25 ml provisto de una barra magnética y refrigerante, se colocaron 150 mg de Niquel-Raney en etanol (10 ml). Posteriormente se agregó 15-S-11-deoxi-11-(1',3' ditiánil)-PGE 2 -metil éster acetato 5 100 mg. (0,20 mm en etanol (2 ml). La reacción se dejó por 15 minutos a 60°C, se enfrió, filtró y lavó con etanol (5 ml), evaporándose luego a presión reducida hasta obtener un aceite de color amarillo que purificado por cromatografía preparativa de capa fina sobre sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de éter de petróleo: acetato de etilo como eluyente (9:1), 55 mg (69%) 6.

U.V: λ_{max} en (MeOH) no mostró absorción. IR (cm⁻¹): 2930 (CH); 1730 (CO); 1440 (CH 2); 920 (CH); 750 (CH 2) 4. RMN ppm: 5,8-5,0 (m, 4H, vinil C 5, C 13 H); 3,66 (s, 3H, OCH 3); 2,06 (s, 3H, CH 3 CO); 1,24 (d, 3H, CH 11); 0,88 (t ancho, 3H, C 20, CH 3). m/e: 406 (M⁺); 265 (2,1%, M⁺-C 8 H 13 O 2); 205 (3,8%, M⁺-C 8 H 13 O 2 -AcOH); 190 (40,6%, M⁺-C 8 H 13 O 2 -AcOH-CH 3); 43 (100%, CH 3 O).

Agradecimiento: Los autores del presente estudio manifiestan su agradecimiento por la colaboración prestada y que permitió la consecución del mismo, a la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela a través de los Laboratorios de Síntesis Orgánica y Análisis Instrumental; así como también al Doctor Freddy Lozada quien recolectó y clasificó el material.

SUMMARY

The identification of various prostanoids isolated from organic extracts of the soft coral *Plexaura homomalla* and the chemical modifications on the structure of intermediate compound PGA 2, as part of a program of investigation of the marine life of Venezuela is presented.

RESUMEN

El presente estudio, es parte de un programa de investigación de la vida marina en la costa de Venezuela, donde fueron identificados varios derivados prostanoicos extraídos del coral blando *Plexaura homomalla* y se hicieron algunas modificaciones químicas a la estructura del intermediario PGA 2.

BIBLIOGRAFIA

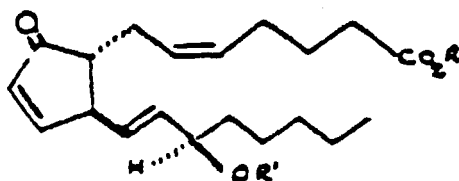
- 1.- U.S. Von Euler; Ann. N.Y. Acad. Sci. 130, 6 (1971).
 - 2.- R. L. Luzzrok, C.C. Lieb; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 26, 268 (1930).
 - 3.- M.W. Goldblatt; J. Physiol. 84, 208 (1935).
 - 4.- W.J. Weinheimer, R.L. Spraggins; Tetrahedron, Lett. 5185 (1969).
 - 5.- R.J. Light, B. Samuelsson; Eur. J. Biochem. 28, 232 (1972).
 - 6.- W.P. Schneider, G. L. Bundy, F.H. Lincoln, E.G. Daniels, J.E. Pike; J. Am. Chem. Soc. 99, 4 (1977).
 - 7.- W.P. Schneider, R.D. Hamilton, L.E. Rhuland; J. Am. Chem. Soc. 94, 2122 (1972).
 - 8.- G.L. Bundy, W.P. Schneider, F.H. Lincoln, J.E. Pike; J. Am. Chem. Soc. 94, 2124 (1972).
 - 9.- L. Grubber, L. Tomoskozi, E. Major, G. Kovács; Tetrahedron, Lett. 3729 (1974).
 - 10.- R.L. Jones; in Pharmacology of Prostaglandins, p. 65. Prostaglandins Research. Vol. 36 (1972). Ed. Pierre Crabbé. Academic Press, New York.
 - 11.- G.A. Garcia, L.A. Maldonado y P. Crabbé; in Synthesis of Modified Prostaglandins. p. 223. Prostaglandins Research. Vol. 86 (1972). Ed. Pierre Crabbé. Academic Press, New York.
 - 12.- A. Guzmán, M. Vera, P. Crabbé; Prostaglandins, 3, 86 (1974).
 - 13.- P. Crabbé; Comunicación personal.
 - 14.- G. García; Comunicación personal.
 - 15.- P. Crabbé in Appendix. Prostaglandins Research, Ed. P. Crabbé. Academic Press, New York. Vol. 36 p. 316 (1977).
 - 16.- Muestra donada por el Dr. Gustavo García. Instituto de Química. U.N.A.M. México.
 - 17.- A.F. McKay, G.F. Wright; J. Am. Chem. Soc. 69, 3028 (1974).
 - 18.- Ch. Brown, A. Yamaichi; J. Am. Chem. Soc. Chem. Comm. 100 (1979).
 - 19.- Fieser and Fieser; Reagent for Organic Synthesis. Vol. 1. p. 718 (1967). Ed. John Wiley and Sons. N.Y.
 - 20.- J.N. Domínguez, D.R. Adams, J. Flamerich.; Rev. Latinoamer. Quím 11, 58 (1980).
-

ISOLATION OF PROSTAGLANDINS FROM THE GORGONIAN,
PLEXAURA HOMOMALLA COLLECTED OFF THE VENEZUELAN COAST.

José N. Domínguez*, David R. Adams and Julio Flamerich.
Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia,
Laboratorio de Síntesis Orgánica. Caracas, Venezuela.

Recibido Octubre 16, 1979

In 1969, A.J. Weinheimer and R.L. Spragins¹ reported the presence of prostaglandins, in relatively large amounts (0.2% 15-*epi*-PGA₂ (1) and 1.3% of its diester (2) of the dry weight, respectively) in the air dried cortex of the gorgonian *Plexaura homomalla* (Esper) from the Caribbean region.



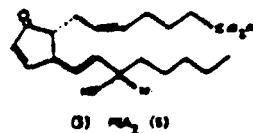
(1) R, R' = H

(2) R = CH₃, R' = $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{-C-CH}_3 \end{array}$

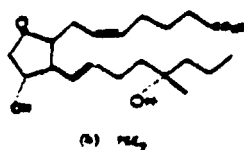
These prostaglandins, 15-*epi*-PGA₂ (1) and its diester (2) are epimeric with the potent mammalian hormone at the allylic hydroxyl centre, having the R configuration, and are devoid of the dramatic blood pressure lowering (dog) effect of the mammalian PGA₂ S (3) itself.¹ However, subsequent to this report by Weinheimer and Spragins it has been shown that while some specimens of *Plexaura homomalla* contain only the 15R prostaglandins, some contain mixtures of the 15R and the 15S isomers, and some only the 15S (3) prostaglandins.² Prostaglandin E₂ (4) has also been isolated from *Plexaura homomalla* and a small amount of PGF_{2α} (5) has been tentatively identified².

The discovery of relatively large amounts of prostaglandin-like material in *Plexaura homomalla* generated considerable interest in the potential

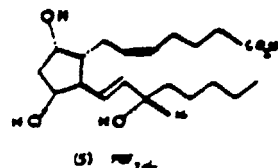
of this gorgonian as a major medical resource.³ Although the coral derived PGA₂ can serve as a starting material for efficient chemical synthesis of PGE₂ and PGF_{2α}, commercial interest in this fragile and slowly growing species³ has been supplanted by improvements in synthetic methods for the production of some of the prostaglandins. However, the full extent of the distribution and potential resource of prostaglandin related compounds from the marine invertebrates as well as the function of these prostaglandins in these animals remain largely unknown.⁴ Hence continued investigation is therefore warranted.



(6) PG₂ (6)



(7) PG₂



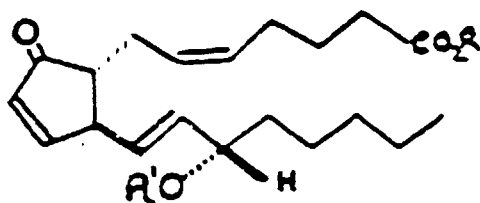
(8) PG_{2α}

As part of a programme of investigation of the marine life around the coast of Venezuela for sources of physiologically potent compounds, the gorgonian *Plexaura homomalla* has been collected and extracted. We report the occurrence of large amounts⁵ (ca 3.5% of the wet weight of the coral) of derivatives of PGA₂ from *Plexaura homomalla* collected off the Venezuelan coast and that we were unable to isolate any PGE₂ or derivatives of PGE₂.

The coral was kept cold (ice-water) on collection and stored at dry-ice temperatures. Extraction with 95% aqueous ethanol of 165 g of coral (see Experimental) gave after work-up 12.7 g of dark oil. This oil was chromatographed on silica

* To whom correspondence should be addressed.

gel using chloroform and chloroform-methanol mixtures as eluants to give successively, the PGA_2 diester (6a, 4.42 g), the monoester (6b, 510 g), the monoester (6c, 50 mg) and PGA_2 (6d, 800 mg) as pale yellow oils after clarification with charcoal as the only prostaglandin-like materials isolated. This represents a 3.45% yield of prostaglandin material from wet weight of the coral.



- 6(a) $R=CH_3$, $R' = COCH_3$
 6(b) $R=CH_3$, $R' = H$
 6(c) $R=H$, $R' = COCH_3$
 6(d) $R=R'=H$

T.l.c. analysis of the crude extract of the coral in several solvent systems indicated the presence of several other minor components but none could be isolated. The compounds 6(a)-6(d) were identified from their spectral data and verified where possible by comparison with published data^{1,2} and by comparison with authentic specimens. The S configuration for these compounds was assigned by conversion of the PGA_2 isolated $\alpha_D^{20} + 126.30^\circ$, λ_{max} 217 nm to PGB_2 , $\alpha_D^{20} + 22^\circ$, λ_{max} 278 nm by base^{1,6}.

The similarity of the compounds isolated and identified as 6(a)-(d) was shown by the similarity of the mass spectra of each. Each spectrum contained a major peak at m/e 190 corresponding to the molecular ion $C_{15}H_{16}O$ formed by the loss of the even mass fragments of $C_{15}H_{16}O$ ($R = CH_3$ for 6(a), 6(b); $R = H$ for 6(c), 6(d) and acetic acid or water from 6(a), 6(c) and 6(b), 6(d) respectively.

Although it was been indicated that the species belonging to the genus *Plexaura* is to be found off the Northeast coast of South America⁶, this is the first report of the isolation of prostaglandin-like materials from gorgonian collected off the Venezuelan coast.

EXPERIMENTAL

N.m.r. spectra were recorded at 60 MHz on a Varian EM-260L spectrometer using deuteriochloroform as solvent and TMS as internal standard. I.r. spectra were taken as liquid-films on a Perkin-Elmer 297 instrument. U.V. spectra were recorded on a Cary 219 spectrophotometer in methanol as solvent.

Optical rotations were obtained using a Polar Atrac instrument. Mass spectra were recorded at 30 ev on an AEI-M59 instrument.

PGA_2 Derivatives from *Plexaura homomella*.

Plexaura homomella (ca 165 g) collected of the Venezuelan coast was cut into small pieces and placed in a Waring blender with 95% aqueous ethanol (500 ml) and blended while maintaining the temperature below room temperature by the addition of dry-ice. After filtration, the solid residue was again blended with an additional 500 ml, 95% aqueous ethanol. The combined filtrates were evaporated *in vacuo* and the resultant aqueous slurry was extracted with ethyl acetate (4 x 150 ml). The combined extracts washed with 1N hydrochloric acid (2 x 100 ml), saturated sodium chloride solution (3 x 100 ml) and then were dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to give a dark oil (12.7 g). This oil was chromatographed on silica gel (Merck, Kieselgel 60, 650 g) using chloroform, followed by methanol: chloroform (2:100%) as eluant to give successively, (1S)- PGA_2 acetate methyl ester (6a, 4.42 g), (1S)- PGA_2 methyl ester (6b, 510 mg), (1S)- PGA_2 acetate (6c, 50 mg) and (1S)- PGA_2 (6d, 800 mg), as pale oils after clarification with charcoal, using methanol as solvent.

The (1S)- PGA_2 acetate methyl ester (6a) gave the following analytical data: mass spectrum m/e: no M⁺; 316 (15%, M⁺ - HOAc); 299 (9%, M⁺ - HOAc - OMe); 229 (12%, M⁺ - HOAc - C₂H₅O); 190 (54%, M⁺ - HOAc - C₂H₅CO₂Me); 133 (37%, M⁺ - HOAc - C₂H₅CO₂Me - C₂H₅); 119 (46%, M⁺ - HOAc - C₂H₅CO₂Me - C₂H₅); 43 (100%). N.m.r. δ 7.45 (d of d, 1H, C (11) H); 6.12 (d of d, 1H, C (10) H); 5.7 - 5.0 (complex m, 5H, vinyl and C (15) H); 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.06-3.36 (m, 1H, C (12) H); 2.07 (s, 3H, CH₃CO); 0.88 (t, 3H, C (20) - CH₃). I.r. (cm⁻¹): 1730, 1710, 1635, 1365, 1240, 1170, 1020, 970. U.v. (MeOH) λ_{max} 217 nm (ϵ 10800).

The (1S)- PGA_2 methyl ester (6b) gave the following analytical data: mass spectrum m/e: no M⁺; 316 (15%, M⁺ - H₂O); 299 (7%, M⁺ - H₂O - OMe); 229 (8%, M⁺ - H₂O - C₂H₅O); 190 (84%, M⁺ - H₂O - C₂H₅CO₂Me); 133 (61%, M⁺ - H₂O - C₂H₅CO₂Me - C₂H₅); 119 (81%, M⁺ - H₂O - C₂H₅CO₂Me - C₂H₅); 43 (100%). N.m.r. δ 7.45 (d of d, 1H, C (11) H); 6.12 (d of d, 1H, C (10) H); 5.55 (m, 2H, C (13,14) vinylic); 5.36 (m, 2H, C (5,6) vinylic); 4.25-3.85 (m, 1H, C (15) H); 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.35 - 3.05 (m, 1H, C (12) H); 0.88 (broad t, 3H, C (20) - CH₃). I.r. (cm⁻¹): 3450, 1730, 1710, 1545, 1435, 1240, 1170, 1020, 970. U.v. (MeOH) λ_{max} 217 nm (ϵ 10140).

The (1S)- PGA_2 acetate (6c) gave the following analytical data: mass spectrum m/e: no M⁺; 316 (13%, M⁺ - HOAc); 299 (13%, M⁺ - HOAc - C₂H₅O); 190 (21%, M⁺ - HOAc - C₂H₅CO₂H); 133 (34%, M⁺ - HOAc - C₂H₅CO₂H - C₂H₅); 119 (26%, M⁺ - HOAc - C₂H₅CO₂H - C₂H₅); 43 (100%). N.m.r. δ 7.53 (d of d, 1H, C (11) H); 6.16 (d of d, 1H, C (10) H); 7.1 - 6.5 (broad s, H, CO₂H); 5.75 - 5.0 (complex m, 5H, vinyl and C (15) H); 3.40 - 3.07 (m, 1H, C (12) H); 2.05 (s, 3H, CH₃CO); 0.88 (broad t, 3H, C (20) - CH₃). I.r. (cm⁻¹): 3450-3100, 2650, 1720, 1585, 1435, 1365, 1240, 1020, 970. U.v. (MeOH) λ_{max} 217 nm.

The PGA_2 (6d) gave the following analytical data: mass spectrum m/e: no M⁺; 316 (21%, M⁺ - H₂O); 299 (12%, M⁺ - H₂O - C₂H₅O); 190 (40%, M⁺ - H₂O - C₂H₅CO₂H); 133 (67%, M⁺ - H₂O - C₂H₅CO₂H - C₂H₅); 119 (43%, M⁺ - H₂O - C₂H₅CO₂H - C₂H₅); 43 (100%). N.m.r. δ 7.50 (d of d, 1H, C (11) H); 6.4 (broad s, 2H, CO₂H, OH); 6.15 (d of d, H, C (10) H); 5.60 (m, 2H, C (13,14)

ν_{max}: 3400 (m. 2H, C(5,6) vinylic); 4.11 (broad m. 1H, C(15) H); 3.26 (broad m. 1H, C(12) H); 0.88 (broad t. 3H, C(20) CH₃). I.r. (cm⁻¹): 3400-310, 2850, 1710, 1585, 1020, 970. U.v. (MeOH) λ max 217 nm $\epsilon = 126,30^4$ (CHCl₃).

Conversion of (1S,5S) - PGA₂ into (1S,5S) PGB₂

(1S,5S) - PGA₂ (100 mg) was added to a saturated solution of sodium methoxide in methanol (5 ml) and the resultant solution stirred for 14 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and acidified with acetic acid. The resultant mixture was redissolved in methanol and the optical rotation and U.v. spectra were taken. The (1S,5S) PGA₂ gave the following data: $[\alpha]_D^{22} + 22$, λ max 278 nm.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are indebted to Dr. G. Garcia, Chemistry Science Faculty, UNAM, México, for a generous supply of both authentic R-PGA₂ and S-PGA₂; to Dr. F. Lozada, Faculty of Science, School of Biology, UCV, for his enthusiastic work in collecting, classifying and supplying the gorgonians, and to the Facultad de Farmacia, UCV, for

the funds and the laboratory space to carry out this investigation.

REFERENCES

1. A.J. Weinheimer and R.L. Spraggins, *Tetrahedron Letters*, 1969, 5185.
2. W.P. Schneider, G.L. Bandy, F.H. Lincoln, E.G. Daniels, and J.E. Pike, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977 99, 1222, and references cited therein.
3. F.M. Bayer and A.J. Weinheimer, Eds., *Prostaglandins from *Plexaura lumomella* ecology, utilization and conservation of a major medical resource*. University of Miami Press, Coral Gables, Florida, 1974.
4. D.E. Mersz, M. Kayne, M. Tidyman, and S. Anderson, *Biol. Bull.*, 1973, 75, 440.
5. Using a different extraction procedure for the recovery of the prostaglandin material as PGAs, percentage yields of 6-8% of the wet weight of the coral were obtained.
6. *Prostaglandin Research* Ed. P. Crabbé, "Organic Chemistry", A Series of Monographs, Vol 36, Acad. Press 1977, p. 316.
7. J.L. Theodor in ref. 6, p. 47.

SINTESIS DE UNA LACTONA PROSTANOICA INSTAURADA

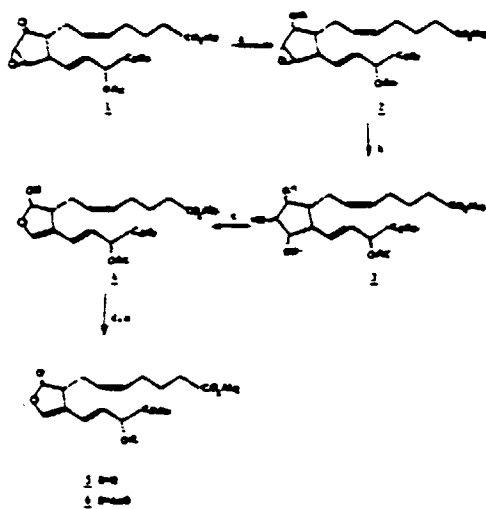
José N. Domínguez⁺ y David R. Adams

Universidad Central de Venezuela
Facultad de Farmacia. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
Caracas 1051

Recibido: Diciembre 1982

ABSTRACT Using the methyl ester, 15-S-O-acetyl derivative of PGA¹ as starting material, the synthesis of an unsaturated ring lactone prostanoic is reported for the first time, and its platelet aggregation inhibitory property is presented.

Se reporta por primera vez la síntesis de una lactona prostanoica insaturada a partir de la prostaglandina A₂ como el éster metílico-15-S-acetato, extraído directamente del coral blando *Plexaura humomalla*. Fue posible preparar de manera fácil y con buenos rendimientos, siguiendo la técnica descrita por Pike¹ y colaboradores el epóxido 1; este epóxido se tomó como material de partida para la preparación de la lactona insaturada 5, a través de una reducción selectiva con NaBH₄ en presencia de trichloruro de Cerio² O³. Posteriormente se procedió a la apertura del epóxido¹ en medio ácido para obtenerse el triol 3. En experimentos previos se trató de abrir directamente el epóxido 1 y desafortunadamente no fue posible obtener el diol correspondiente; por lo tanto se optó por reducir la posición C₂ y luego abrir el epóxido en condiciones ácidas. Posterior tratamiento del triol 3 con tetraacetato de plomo⁴ condujo a la obtención del derivado enol-hemiacetal 4. Evidencias encontradas en la literatura⁵⁻⁷ reportan di-aldehídos que pasan a formar el enol-hemiacetal y que han sido aislados como productos de una reacción de oxidación. Finalmente oxidación del hemiacetal con bromo acuoso se obtuvo la lactona 5. Posterior acetilación se obtuvo el derivado 6 tal como se puede apreciar en la fig. 1.



a) $\text{NaBH}_4\text{-CH}_2\text{Cl}_2$; b) H^+ ; c) $\text{PO}(\text{Ac})_3$; d) $\text{H}_2\text{-Pd/C}$; e) $\text{Ac}_2\text{O-Py}$

El derivado 5 le fue evaluado sus efectos sobre la inhibición de agregados plaquetarios, haciendo uso del método de Born¹. Con una concentración de 245 μm del derivado 5 y usando como inductor de agregado ADP-7.5 μm , tuvo un efecto de inhibición moderada en la segunda fase.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infra-rojo fueron tomados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 377. Las absorciones más importantes son dadas y designadas en cm^{-1} . La calibración fue hecha con poliestireno a 1601 cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron tomados en un espectro Varian modelo 360-SL a 60 MHz. Usando CDCl_3 como solvente y TMS como referencia interna. El desplazamiento químico está reportado en ppm en relación al TMS.

Los espectros de masa fueron tomados en una espectrómetro modelo AEI-MS9 a 30 eV. Los espectros ultravioleta fueron tomados en un espectrofotómetro Varian Cary 219 usando EtOH como solvente.

Cromatografía analítica y preparativa de capa fina (tlc) fue realizada usando sílica gel HF₂₅₄ (E. Merck AC) como absorbente, teniendo como espesor 0.25 mm y 1 mm respectivamente. Las manchas en los platos analíticos fueron examinadas con luz ultravioleta o con vapores de iodo y las preparativas utilizando luz ultravioleta.

La frase empleada "de trabajo de la manera usual" significa que la porción orgánica se lava sucesivamente con una solución saturada de NaHCO_3 , agua y solución saturada de cloruro de sodio (Brinet), luego se lava sobre MgSO_4 , se filtra y el solvente fue evaporado bajo presión reducida.

En los espectros de RMN aparecen átomos de carbono señalados con un subíndice, lo que denota simplemente el proton (s) que se encuentra en dicho átomo.

Epóxidos 10 α , 9, 11 α , 8, 15Z, 13E, 15S) 9 α , β -hidrox-15-acetato (PGA)-metil éster 2

El epóxido 1.5g (3.7 m. moles) disuelto en MeOH y una solución de tricloruro de cerio ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 1.3 g (3.48 m. moles) en MeOH (10 ml) fue enfriado a 0°; se agregó NaBH_4 0.132 g (3.48 m. moles) en pequeñas porciones. Después de agitarse por 10 min. a 0° se adicionó nuevamente 0.1 g (2.5 m. moles) de NaBH_4 en pequeñas porciones. La reacción fue dejada a 0° por 30 min, una vez concluido este tiempo, fue concentrada, bajo presión reducida, agua (10 ml) fue añadida y la solución fue extraída con éter (3 x 30 ml), después de trabajar de la manera usual y purificar el producto a través de columna de cromatografía usando como soporte sílica gel y como eluentes (acetato de etilo-hexano 4:6) se pudo obtener un aceite de color amarillo del compuesto esperado 1.3 g (87%) $R_f = 0.6$.

IR 3450 (OH) 2930 (CH) 1720 (CO) 1585 (C=C) 1230 (C-O-C) 970 (trans HC=CH) 750 (CH_2).

RMN 5.6 (4H, m. olefinicos) 3.6 (3H, s, CH_3O) 3.3 (2H, m, C_m , C_n) 2.1 (3H, s, CH_3CO) 0.9 (3H, m, C_1).

(5Z, 13E, 15S)-9, 10, 11-tri-hidrox- α , β -15-acetato-PGA-metil éster 3

La técnica empleada es la reportada por Henbest y colaboradores¹. El derivado 2 1.2 g (219 m. moles) fue disuelto en acetona 2 ml, posteriormente se añadió gota a gota a 0° una solución de H_2SO_4 0.5N (2 ml), una vez finalizada la adición, la reacción fue dejada a temperatura ambiente con agitación por 10 min, la reacción fue extraída con acetato de etilo (3 x 20 ml), después de haber sido trabajada de manera usual, se obtuvo un aceite de color marrón oscuro, purificado con carbón activado en acetato de etilo y filtrado sobre celite, dió un aceite amarillo intenso. Posteriormente se purificó por tlc preparativa, usando sílica gel como soporte y una mezcla de acetato de etilo-hexano 1:1 para obtenerse el compuesto producto 0.9 g 72% $R_f = 0.4$.

IR 3450 (OH) 2930 (CH) 1720 (CO) 1580 (C=C) 970 (trans HC=CH) 750 (CH_2).

RMN 5.7 (4H, m. olefinicos) 4.02 (3H, m, OH, D-O) 3.8 (3H, m, CH_3OH) 3.6 (3H, s, CH_3O) 2.1 (3H, s, CH_3CO) 0.9 (3H, m, C_1).

Enol-hexaacetal-15-acetato-PGA-metil éster 4.

Tetra acetato de plomo⁰ 0.924 g (2.1 m. moles) fue disuelto en CH_2Cl_2 (915 ml), seguidamente Na_2CO_3 0.424 g (4. moles) fue añadido. La solución fue agitada y llevada a -30° (hielo seco-acetona). Estando a esta temperatura, el triol⁰ 0.8 g (1.9 m. moles) disuelto en CH_2Cl_2 (5 ml) fue agregado lentamente. La reacción se dejó a -30° por 30 min, y posteriormente a temperatura ambiente por 30 min, adicionales. La mezcla de la reacción fue filtrada a través de una capa de celite, después de haber sido trabajada de manera usual y purificada por tlc preparativa usando sílica gel como soporte y como eluentes acetato de etilo-hexano 4:6 se obtuvo un aceite de color amarillo 0.575 g (78%) $R_f = 0.5$.

UV 225 nm

IR 3450 (OH) 2930 (CH) 1720 (CO) 1580 (C=C) 1230 (C-O-C) 970 (trans HC=CH) 750 (CH_2).

RMN 5.6 (5H, m. olefinicos) 4.15 (1H, m, D-O) 3.75 (1H, m, C_1) 3.5 (3H, s, CH_3O) 2.3 (3H, s, CH_3CO) 0.88 (3H, m, C_1).

m/e 394 (2%, M^+) 376 (9.1%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) 334 (17.1%, $\text{M}^+ - \text{AcOH}$) 236 (29%, $\text{M}^+ - \text{C}_1\text{H}_5\text{O}$, HO) 43 (100%, CH_3CO)

γ -Lactona (8-12) 15S-hidrox-PGA-metil éster 5.

A el derivado 40 4g disuelto en THF (1ml) le fue añadido una mezcla de bromo 0.5 ml y agua 5 ml a 0° la reacción fue dejada por 3 días, bajo

continua agitación y a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue disuelta en éter (50 ml). El exceso de bromo fue eliminado mediante lavados sucesivos con solución saturada de bisulfito de sodio. Después de trabajar de la manera usual, se obtuvo un aceite de color rojo 0.35 g (material crudo). Se purificó a través de tlc preparativa (acetato de etilo-hexano 3:7) para dar la lactona esperada 0.28 g.

UV 212 nm $\epsilon = 91$

IR 3440 (OH), 2935 (CH), 1780 (CO, γ -lactona) y 1730 (CO), 1230 (C-O-C), 970 (trans HC=CH) 750 (CH₂).

RMN 5.6 (5H, m, olefínicos), 4.1 (1H, OH, D₂O), 3.6 (3H, s, CH₃O) 1.9 (3H, m, C₂).

m/e 352 (M⁺, NO) 334 (6.1%, M⁺-H₂O) 221 (21%, M⁺-C₂H₅O₂)

Acetilación del derivado 5

El derivado 5 0.2 g fue disuelto en una mezcla de piridina-anhidrido acético 1:2 (2 ml) a 0°, la reacción fue detenida toda la noche a esa temperatura. Una vez concluido este tiempo, se le añadió agua 5 ml, se eliminó el exceso de piridina con HCl 1N y después de trabajar de la manera usual se obtuvo 180 mg del material crudo, se logró purificar a través de tlc preparativa (acetato de etilo-hexano 3:7), obteniéndose el compuesto propuesto como un aceite de color amarillo ámbar, 130 mg.

IR 2930 (CH), 1780 (CO, γ -lactona), 1720 (CO), 1575 (C=C), 1230 (C-O-C), 970 (trans HC=CH), 750 (CH₂).

RMN 5.5 (5H, m, olefínicos), 3.4 (3H, s, CH₃O), 2.3 (3H, s, CH₃CO), 0.9 (3H, m, C₂).

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la colaboración del Doctor Rafael Apitz del Centro de Bioquímica y Biofísica, IVIC, por proveer el efecto sobre la agregación plaquetaria y al Doctor Freddy Lora del Instituto de Zoología Tropical, Escuela de Biología, Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, por proveerles del coral blanco *Plexaura homomalla*. Este trabajo fue realizado con fondos del CDCH-UCV bajo el Proyecto N° F-023/80.

REFERENCIAS

1. W.P. Schneider, G.L. Gandy, F.H. Lincoln, E.G. Daniels y J.E. Pike, *J. Amer. Chem. Soc.* 99, 1222 (1977).
2. J.L. Lucbe, L. Rodríguez Hahn y P. Crabbe, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 601 (1978).
3. H.B. Henbest, M. Smith y A. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 3293 (1958).
4. E.J. Corey, A. Marfat, G. Goto y F. Brón, *J. Amer. Chem. Soc.*, 102, 7984 (1981).
5. I. Ernest, *Angew. Chem. (Int. Ed.)*, 15, 307 (1976).
6. K.T. Potts y R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 3675 (1955).
7. G.W.K. Cavill y D.F. Ford, *Australian J. Chem.*, 13, 296 (1960).
8. G.V.R. Born y M.J. Cross, *J. Pharmol.*, 168, 178 (1963).

BASIC INSTRUMENTS AVAILABLE IN THE CENTER FOR CHEMISTRY
VENEZUELAN INSTITUTE FOR SCIENTIFIC RESEARCH (I.V.I.C.)

(Date of Listing: April 24 1986)

HETEROGENEOUS CATALYSIS LABORATORY

- 2 Varian 3700 Gas Chromatographs (FID-TC)
- 1 Hewlett-Packard 5170A Gas Chromatograph (TC)
- 1 IR Spectrometer Perkin Elmer 1310

HOMOGENEOUS CATALYSIS LABORATORY

- 2 Varian 3700 Gas Chromatographs (FID-TC)
- 1 Varian Vista CDS 401 GLC Data Processing Unit

PHOTOCHEMISTRY LABORATORY

- 1 UV-Visible Spectrometer Perkin Elmer 590
- 1 Varian 1400 Gas Chromatograph (FID)

ORGANIC SYNTHESIS-NATURAL LABORATORY

- 2 Varian 1400 Gas Chromatographs (FID)
- 1 Hewlett-Packard 5710A Gas Chromatograph (FID)
- 1 HPLC Waters 440
- 1 HPLC LDC Constametric 2G
- 3 Analytical balances

PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY LABORATORY

- 3 Varian 3700 Gas Chromatographs (FID-TC)
- 3 Varian 1400 Gas Chromatographs (FID)
- 2 Hewlett-Packard 5700 Gas Chromatographs
- 1 Analytical Balance

ANALYTICAL CHEMISTRY LABORATORY

- 1 Varian AA875 Atomic Absorption Spectrometer
- 1 Varian Techtron AA5 Atomic Absorption Spectrometer
- 1 HPLC Waters 660

- 1 ORION Ion Analyzer/901
- 1 Trackor Northern X Ray Fluorescence Spectrometer
- 1 Hewlett-Packard 5750 Gas Chromatograph
- 1 Varian 2100 Gas Chromatograph
- 1 Varian 2700 Gas Chromatograph
- 3 Analytical Balances

POLYMER CHEMISTRY LABORATORY

- 1 Du Pont 990 Thermal Analyzer
- 1 Membrane Osmometer HP 502
- 1 Vapor Phase Osmometer KNAUER
- 1 GPC Waters 200
- 1 Scanning Electron Microscope Philips PEM-50
- 1 Scanning Electron Microscope Cambridge S-600
- 1 Transmission Electron Microscope Philips TEM 201
- 1 INSTRON 1113 Universal Testing Machine
- 1 Torque Rheometer Haake EU-5V
- 1 Disc Rheometer Monsanto 100
- 1 Hydraulic Press
- 2 Analytical Balances

INSTRUMENTAL ANALYSIS SERVICE LABORATORY

- 1 IR Spectrometer Perkin-Elmer 337
- 2 IR Spectrometer Perkin-Elmer 577
- 1 IR Spectrometer Perkin-Elmer 237
- 1 UV-Visible Spectrometer PYE-UNICAM SP 1800
- 1 NMR Spectrometer BRUKER WP60 (1H5, 13C, 31P)
- 1 NMR Spectrometer Varian EM390 (1H, 19F, 31P)
- 1 Mass Spectrometer Du Pont 21-492 (Out of Order. Waiting for Spare Parts)

OTHER FACILITIES

- 3 Terminals connected to Mainframe Digital VAX 11/780 Computer.
- 1 Glass Blowing Workshop (Glass blowing Lathe available)

SOME DATA ON THE INFRASTRUCTURE OF UTILITIES AT DEPARTAMENTO DE ELABORACIONES FARMACEUTICAS

all data as indicated by the staff

Water:

1 aerial tank	70.000 litres
2 subterraneous tank	200.000 litres
6 water pumps	

Boiler:

Capacity	50 H.P.
Cost of water	0.60 Bs./m ³
Cost of demineralization	0.10 Bs./l

Electricity:

Frequency	60 cycles
-----------	-----------

3 Power Stations

Station No. 1:

Capacity	3 x 75 kVA
----------	------------

Transformation from 13.200 V to 220 V
feeding Administration of the Division and part of the Stores of the Division

Station No.2:

Capacity 225 kVA
Transformation from 13.200 V to 208 V
needing the Transport Department

Station No.3:

Capacity 500 kVA
Transformation from 13.200 V to 208 V; 1.200 A

Cost of Electricity ca.0.22 Bs./1 kWh

At present there is no 380-440 V available.

At present there is no emergency power station.

SOME DATA ON THE INFRASTRUCTURE OF UTILITIES AT IVIC

IVIC is at present 27 years old and there is a programme for replacement of utilities. A first step towards modernization is taken together with the set up of the plasma fractionation.

Water supply: own well
outside sources

Water treatment: a system including all of IVIC is in planning.

Electricity supply: 115 V
280 V

The public net has sometimes breakdowns or oscillations.
There is also a emergency plant for own supply.

INTEVEP, S.A.

CONF. DE CALIDAD

EVALUACION EMPRESAS NACIONALES

EMPRESAS

PERTENECIENTES

AL SECTOR METALMECANICA: EQUIP. A PRISION

No.	CODIGO PLANTA	NOMBRE EMPRESA	TELEX PLANTA	TELEFONO DE PLANTA:
	0101	SMECOVEN C.A.		(051) 392177. BARQUISIMETO
	0102	ACIROS FABRICANTES C.A.	64160	(061) 344768-344775-344753. MARACAIBO
	0103	IMOSA		(042) 3373-2743-2744. PTO. CABELLO
	0104	VAN DAM C.A.	21245	(044) 21344/21544/21911/21744. LA VICTORIA
	0105	MECA	86270	(086) 228495-228491 PTO. URDAZ
	0106	VENETANK C.A.	45374	(041) 332566
	0107	C.F.T. S.A.	26114	(041) 331199. VALENCIA
(4)	0108	TANQUES PARA GAS S.A.	21816	
	0109	ELLAZAR GOMEZ-CARACAS	26598	(02) 5715811-5720010. CARACAS
(2)	0110	TALLERES HISPANIA CA		
	0111	HARBOR C.A.	86351	(086) 224598/4634. PTO. URDAZ
(7)	0112	BABCOCK DE VENEZUELA		24891/2241
(8)	0113	NETLC. HNOS GARCIA CA	45434	(041) 344769-343718-334473
	0114	TALLERES ARTEBAKARRA	75102	(065) 27574-27584-27588. CIUDAD OJEDA
(8)	0115	GIORMEN C.A.		(083) 55867, MENEVEN 85574.
(7)	0116	CYMSA S.A.		925911-925121-925744-925165
	0117	DISTRAL TERMICA C.A.	62254	(061) 613022-614861-614774. MARACAIBO
	0118	TALLER IND. KORACA.	41251	(058) 68248-68446
	0119	TERMO-METALICA TAMARE S.A.	TEME1	(065) 22758 CIUDAD OJEDA
	0120	IND. METALAMBO RAINBOW		(045) 711401/714401
	0121	TALL. Y MONT. INDUSTRIALES	86407	(086) 591467, 591567, 591351
	0122	CAITUCA	26114	(044) 77865. CAGUA
	0123	ESIMECA	62307	(061) 224796-224798-225430. MARACAIBO
	0124	METALURGICA REVA.	32141	(039) 45611-45075.
	0125	MALSA		

INTEVEP, S.A.
CONT. DE CALIDAD
EVALUACION EMPRESAS NACIONALES

IMOSA.

FECHA DE IMPRESION: 24/09/85 PAGINA: 1
FECHA DE MODIFICACION: 05-85
CODIGO: 0103 REFERENCIA CRUZADA: 0203 0401
CONTACTO: QUINTO LUPINI.

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICA: EQUIPOS A PRESION.

PRODUCTOS:
TANQUES A PRESION, REACTORES, TORRES DE DESTILACION, INTERCAMBIADORES DE CALOR, RECIPIENTES PARA GAS, CALDERAS Y TUBERIA PREFABRICADA.
COMPUERTAS PARA CENTRALES HIDROELECTRICAS Y TUBERIA FORZADA.

OTROS:

DIRECCION DE LA PLANTA:
PROLONGACION CALLE PLAZA, PUERTO CABELLO.

CIUDAD: PTO. CABELLO ESTADO: CARABOBO.
TELEX: TELEFONO: (042) 3373-2743-2744

DIRECCION DE OFICINAS:
EDIFICIO ZULIA PISO 2, AVENIDA ROMULO GALLEGOS, BOLEITA NORTE.

CIUDAD: CARACAS. ESTADO: D.T.O. FEDERAL.
TELEX: 29564 IMOSA VC. TELEFONO: (02) 353471-353441-2396198

AÑO DE FUNDACION: 1960 CAPITAL SUSCRITO: 60000000BS.
CAPITAL PAGADO: 600000000BS.

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:
AT 3 (ITALIA), PMB (ITALIA).

INTEVEP, S.A.
CONT. DE CALIDAD
EVALUACION EMPRESAS NACIONALES

VAN DAM C.A.

FECHA DE IMPRESION:24/09/85

PAGINA: 1

FECHA DE MODIFICACION:08-85

CODIGO: 0104

REFERENCIA CRUZADA:0204

CONTACTO: LUIS VAN DAM

SECTOR INDUSTRIAL: METAL MECANICA: EQUIPOS A PRESION

PRODUCTOS:

INTERCAMBIADORES DE CALOR(1 1/2" ESPESOR X 30 M LONGITUD, RECIPIENTES A PRESION, REACTORES (2 1/4" ESPESOR, 4, 40M DIAM X 30M). FABRICACION DE ESTRUCTURAS, CALDERAS, GENERADORES DE VAPOR(5000 BTU), TANQUES DE ALMACENAMIENTO (100 TON HASTA 15000 BARRILES), TORRES DE DESTILACION, FRACCIONAMIENTO, SEPARADORES.

OTROS

DIRECCION DE LA PLANTA:
URBANIZACION INDUSTRIAL SDCO.

CIUDAD: LA VICTORIA.
TELEX-21245 VD.

ESTADO:ARAGUA
TELEFONO:(044) 21344/21544/21911/21744

DIRECCION DE OFICINAS:
AVENIDA LOS BUCARES. PRADO DE MARIA. APTDO. 1189-CARACAS

CIUDAD: CARACAS
TELEX: 44159 VD

ESTADO: DITO. FEDERAL.
TELEFONO:(02) 817911 AL 19

AÑO DE FUNDACION: 1927

CAPITAL SUSCRITO:54000000BS
CAPITAL PAGADO: 54000000BS

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:

CANADIAN BOILERS: ING/DISE O DE GENERADORES DE VAPOR.

BUTLER (USA): ING/DISE O DE ESTRUCT. ESCUELAS Y GALPONES. TELEDYNE (USA):

ASESORAM. DISE O Y TECNOL. ELECT. TANQUES DE GUERRA.

INTEVEP, S.A.
CONT. DE CALIDAD
EVALUACION EMPRESAS NACIONALES

HECA

FECHA DE IMPRESION: 24/09/85

PAGINA: 1

FECHA DE MODIFICACION: 08-85

CODIGO: 0105

REFERENCIA CRUZADA: 0205

CONTACTO: ANTONIO CORREALES

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICA: EQUIPOS A PRESION

PRODUCTOS:

TANQUES A PRESION, TANQUES DE ALMACENAMIENTO, GENERADORES DE VAPORES, ESTRUCTURA PESADA Y LIVIANA, TANQUES DE BAJA PRESION, TANQUES VARIOS, SERPENTINES DE ENFRIAMIENTO, CALENTADORES DE AIRE.

OTROS:

MODULOS DE COMPRESION DE GASES, EQUIPOS DE PRESION PARA REFINERIAS EN GENERAL, TUBERIA FABRICADA.

DIRECCION DE LA PLANTA:

OFICINA Y PLANTA: ZONA IND. MATANZAS, APDO. 79.

CIUDAD: PTO. ORDAZ.

TELEX: 86270

ESTADO: BOLIVAR

TELEFONO: (086) 228495-228491

DIRECCION DE OFICINAS:

OFICINA Y PLANTA: ZONA IND. MATANZAS, APTDO. 79

CIUDAD: PTO. ORDAZ.

TELEX: 86270

ESTADO: BOLIVAR

TELEFONO: (086) 228495-228491

AÑO DE FUNDACION: 1958

CAPITAL SUSCRITO: 300000083

CAPITAL PAGADO: 300000083

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:

BROWN FINTUBE; AMERICAN ECONOTHERM; WHECA: ASESORIA EN INGENIERIA (USA).
VEPICA: CALCULOS DE PROCESOS.

INTEVEP, S.A.
CONT. DE CALIDAD
EVALUACION EMPRESAS NACIONALES

C.I.T.I. S.A.

FECHA DE IMPRESION:24/09/85

PAGINA: 1

FECHA DE MODIFICACION:06-85

CODIGO: 0107

REFERENCIA CRUZADA:

CONTACTO:TOMAS AVELLAN

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICA: EQUIPOS A PRESION

PRODUCTOS:

CALDERAS PIRO-TUBULARES DESDE 3 HP HASTA 1000 HP DE CAPACIDAD, TANQUES A PRESION, TANQUES DE ALMACENAMIENTO.

CALENTADORES INDUSTRIALES (300-10000 B.P.H.)

CALENTADORES DE CRUDO DE 10 P.MBTU. HASTA 200 MMBTU, SEPARADORES BIFASICOS Y TRIFASICOS, FILTROS SEPARADORES, QUEMADORES GAS, GAS OIL, FUEL OIL. 25 MMBTU HASTA 50 MMBTU, GENERADORES DE VAPOR FIJOS Y PORTATILES, PLANTAS DESHIDRATADORAS DE GLICOL HASTA 200 MMFTB, MECHURIOS Y QUEMADORES DE DESECHO.

OTROS:

CALDERAS ACUOTUBULARES TIPO PAQUETE HASTA 220000 LBS/HR, AIRCOOLER HASTA 50 MMBTU, INTERCAMBIADORES DE CALLR.

DIRECCION DE LA PLANTA:

EDIFICIO AVELLAN-CIVAL, TRANSVERSAL 9, PARCELA T 78, URBANIZACION INDUSTRIAL CARABOBO.

CIUDAD: VALENCIA

ESTADO: CARABOBO.

TELEX:26114

TELEFONO:(041) 331199.

DIRECCION DE OFICINAS:

OFICINA: CALLE 100, QUINTA CRESPO, APTDO. 19163, CARACAS 101

CIUDAD:CARACAS

ESTADO: DTTD. FEDERAL.

TELEX: 26114

TELEFONO:(02) 418441 AL 44.

AÑO DE FUNDACION: 1970

CAPITAL SUSCRITO:7500000BS

CAPITAL PAGADO:7500000BS

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:

BABCOCK WILCOX (USA), ZINCK (USA), FABSCO (USA), ARMELLINI (USA), BORN (USA), ABCO (USA).



- 392 -

INTEVEP, S.A

CONTROL DE CALIDAD

EVALUACION DE EMPRESAS NACIONALES

ELIAZAR GOMEZ-CARACAS.

FECHA DE IMPRESION: 24/09/85

PAGINAS: 1

FECHA DE MODIFICACION: 06-85

CODIGO: 0109 REFERENCIA CRUZADA: 0227

CONTACTO : RAMON D. LEDI.

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICA: EQUIPOS A PRESION .

PRODUCTOS:

TANQUES DE ALMACENAMIENTO.

TORRES DE DESTILACION (HASTA 50 TON).

RECIPIENTES A PRESION

TUBERIA PREFABRICADA.

EQUIPOS PARA TRANSFERENCIA DE CALOR: INTERCAMBIADORES, EN-
FRIADORES DE (AIRE, ACEITE), PRECALENTADORES DE AIRE, CALENTA
DORES, CALDERAS, SEPARADORES.

OTROS :

CONDENSADORES DE EXPANSION.

MAQUINAS ESPECIALES (BAJO MODELO O PLANO).

HORNOS,

COLUMNAS.

DIRECCION DE LA PLANTA:

CRISTO A ARISMENDI NUMERO 93, AV. FUERZAS ARMADAS, NUMERO 157

CIUDAD: CARACAS.

ESTADO: D.T.O. FEDERAL.

TELEX: 26598 EGOSU-VC. TELEFONO: (02) 5715811-5720013.

DIRECCION DE OFICINAS:

CRISTO A ARISMENDI NUMERO 93, AV. FUERZAS ARMADAS, NUMERO 157

CIUDAD: CARACAS.

ESTADO: D.T.O. FEDERAL.

TELEX: 26598 EGOSU-VC. TELEFONO: (02) 5715811-5720013.

AÑO DE FUNDACION: 1958

CAPITAL SUSCRITO: 50000000Bs.

CAPITAL PAGADO: 50000000Bs.

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:

HUDSON PRODUCTS CORPORATION (ASISTENCIA TECNICA).



- 393 -
INTEVEP, S.A

CONTROL DE CALIDAD

EVALUACION DE EMPRESAS NACIONALES

HARBOR C.A.

FECHA DE IMPRESION: 24/09/85

PAGINA: 1

FECHA DE MODIFICACION: 08-85

CODIGO: 0111 REFERENCIA CRUZADA: 0208

CONTACTO : LUIS VAN DAM.

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICA: EQUIPOS A PRESION .

PRODUCTOS:

FABRICACION DE ESTRUCTURAS PESADAS.
REACTORES.

TANQUES DE ALMACENAMIENTO (DIM 174" X 30 PIES X 15000 LTS).

RECIPIENTES A PRESION (ESPESORES: 2 1/8" ACERO AL CARBONO ,
1 1/4" ACERO INOX.).

CICLONES EN ACERO INOX. (SEPARADORES DE CATALIZADORES).

INTERCAMBIADORES DE CALOR.

OTROS :

DIRECCION DE LA PLANTA:
ZONA INDUSTRIAL MATANZAS APARTADO 121.

CIUDAD: PTO. ORDAZ. ESTADO: BOLIVAR.
TELEX: 36351 HARBORPO. TELEFONO: (066) 224598/4634

DIRECCION DE OFICINAS:
AVENIDA LOS BUCATES, EL CEMENTERIO, APTDO. 116.

CIUDAD: CARACAS. ESTADO: DTTO. FEDERAL.
TELEX: 21245 VO. TELEFONO: (02) 617911 AL 13

AÑO DE FUNDACION: 1927 CAPITAL SUSCRITO: 36000000BS.
CAPITAL PAGADO: 36000000BS.

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:
THERMOTICS, USA (CONSORCIO DE INGENIERIA).
CHICAGO BRIDGE IRON (CONSORCIO DE INGENIERIA Y FABRICACION).
VAN DAM (LA VICTORIA).



CONTROL DE CALIDAD

EVALUACION DE EMPRESAS NACIONALES

TALLERES ARTEBAKARRA

FECHA DE IMPRESION: 24/09/85

PAGINA: 1

FECHA DE MODIFICACION: 05-84

CODIGO: 0114 REFERENCIA CRUZADA: 0216

CONTACTO : JOSE A. OBIETA.

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICA: EQUIPOS A PRESION .

PRODUCTOS:

CALDERAS (ESTAMPAS), TOLVAS (HOPPERS), ESTRUCTURAS PESADAS, ELECTRO FILTROS (PRECIPITADORES), CHIMENEAS, JOEGOS DE CAJONES DE AIRE (WINDBOX), ELEMENTOS DE REPARACION "HOT PIPE LINE", (JACKETS), RECIPIENTES A PRESION; INTERCAMBIADORES DE CALOR.

OTROS :

DIRECCION DE LA PLANTA:
CARRETERA 'N', ZONA INDUSTRIAL.

CIUDAD: CIUDAD OJEDA.

ESTADO: ZULIA.

TELEX: 75102 TAZCA-VE.

TELEFONO: (065) 27574-27534-27533.

DIRECCION DE OFICINAS:

OFICINA: EDIF. JOHNSON & JOHNSON, OFIC. 3, AV. ROMULO GALLEGOS, LOS DOS CAMINOS, CARACAS 107.

CIUDAD: CARACAS.

ESTADO: D.T.C. FEDERAL.

TELEX: 24282 CASCC-VE.

TELEFONO: (02) 360673-36095+.

AÑO DE FUNDACION: 1978

CAPITAL SUSCRITO: 100000000BS.

CAPITAL PAGADO: 100000000BS.

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:

TAZ-BILBAO-(ESPAÑA) TANQUES DE ALMACENAMIENTO.

TALLERES SAN MIGUEL S.A.(ESPAÑA).

TECNICAS REUNIDAS (ESPAÑA) INTERCAMBIADORES DE CALOR.

CONTROL DE CALIDAD

EVALUACION DE EMPRESAS NACIONALES

DISTRAL TERMICA C.A.

FECHA DE IMPRESION: 24/05/85

PAGINA: 1

FECHA DE MODIFICACION: 12-84

CODIGO: 0117 REFERENCIA CRUZADA:

CONTACTO : ING. RAUL. H. ESSI G.

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICA: EQUIPOS A PRESION .

PRODUCTOS:

ENSAMBLAJE DE CALDERAS ACUOTUBULARES : 10.000 LBS/HORA A
180.000 LBS/HORA; INDUSTRIALES: 60.000 LBS/HORA A
500.000 LBS/HORA; TERMICAS: 600.LBS/HORA-3.000.000 LBS/HORA.
FABRICANTE DE PAREDES TUBULARES (TUBOS DIAM. 1 1/4" HASTA
2 3 /4") 3M LARGO Y 2.40 M. ANCHO.
CALDERAS PIROTUBULARES 40 HP HASTA 600 HP.

OTROS :
RECIPIENTES A PRESION.

DIRECCION DE LA PLANTA:
AV. PRINCIPAL DE SAN FRANCISCO, SECTOR " EL 6AJ0".

CIUDAD: MARACAIBO.
TELEX: 52254.

ESTADO: ZULIA.
TELEFONO: (061) 613022-614361-614774.

DIRECCION DE OFICINAS:
TORRE JOHNSON & JOHNSON, OFICINA C, PISO 4. AV. ROMULO GALLE
GOS.

CIUDAD: CARACAS.
TELEX: 24514

ESTADO: DTTC. FEDERAL.
TELEFONO: (02) 345504-345506.

AÑO DE FUNDACION: 1981

CAPITAL SUSCRITO: 20000000Bs.
CAPITAL PAGADO: 17594600Bs.

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:
DISTRAL S.A (COLOMBIA 41%).
LINDAS-HOLDING (U.S.A).
LICENCIA DE COMBUSTION-ENGINEERING.



CONTROL DE CALIDAD

EVALUACION DE EMPRESAS NACIONALES

TERMO-METALICA TAMARE S.A

FECHA DE IMPRESION: 24/09/85

PAGINA: 1

FECHA DE MODIFICACION: 08-85

CODIGO: 0119 REFERENCIA Cruzada: 0255

CONTACTO : GIANPIERO SPITALERI.

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICA: EQUIPOS A PRESION.

PRODUCTOS:

CALDERAS 5 TON/HORA HASTA 47 TON/HORA Y 1500 PSI.

TANQUES DE ALMACENAMIENTO (20 M3 10000 BARRILES).

CALENTADORES DE INYECCION DIRECTA (DIRECT FIRED HEADERS)
HASTA 20000 BTU/HORA.

INTERCAMBIADORES DE CALOR.

RECIPIENTES A PRESION.

DOBLADO DE TUBERIA EN FRIO HASTA 6" DIAM. ESTRUCTURAS SOLDADAS.

OTROS :

CARCAZAS PARA VENTILADORES.

DIRECCION DE LA PLANTA:
CARRETERA N CRUCE CON 51.

CIUDAD: CIUDAD OJEDA.
TELEX: TEMET 75211

ESTADO: ZULIA.
TELEFONO: (065) 22758

DIRECCION DE OFICINAS:

OFICINA PRINCIPAL AV. FRANCISCO DE MIRANDA- CENTRO PLAZA,
TORRE B, PISO 10, OFC. "A", APDO 75771, CARACAS 1070-A.

CIUDAD: CARACAS. ESTADO: OTIC. FEDERAL.

TELEX: IMPROVE 25522. TELEFONO: (021) 2835064-23373+2.

AÑO DE FUNDACION: 1982

CAPITAL SUSCRITO: 100000000BS.

CAPITAL PAGADO: 100000000BS.

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:

INPROTA (CONTRATISTA CIVIL, MECANICA Y ELECTRICA), FOSTER
WHEELER (LICENCIA PARA CALDERAS), M.E BOILERS LIMITED (LI-
CENCIA PARA CALDERAS).



CONTROL DE CALIDAD

EVALUACION DE EMPRESAS NACIONALES

CALTUCA.

FECHA DE IMPRESION: 24/09/85

PAGINA: 1

FECHA DE MODIFICACION: 09-84

CODIGO: 0122 REFERENCIA CRUZADA:

CONTACTO : LUIS GARCIA BORGES.

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICAS: EQUIPOS A PRESION .

PRODUCTOS:

PROCESAMIENTO DE TODO TIPO DE TUBERIA: TUBERIA SOLDADA, DOBLADA, ALETADA (TIPO L) HASTA 2" EN DIAM., SERPENTINES (HASTA 3 1/4" EN DIAM.) PAREDES DE MEMBRANA (15M X 2 1/2"). TUBOS EN U (DESDE 1/4" HASTA 3 1/4" EN DIAM.). FABRICACION DE INTERCAMBIADORES DE CALOR (AIRCOOLERS), CARCAZAS. ESTAN FABRICANDO PARTES Y PIEZAS DE CALDERAS (DOMOS-HACES DEL SUBCALENTADOR-TAPAS-REGISTROS-QUEMADORES). FABRICACION DE PARTES DE LOS INTERCAMBIADORES DE CALOR.

OTROS :

FABRICACION DE EQUIPOS DE PRODUCCION (SEPARADORES, DEPURADORES).

DIRECCION DE LA PLANTA:

CALLE INDUSTRIAL LAS VEGAS, 1ERA. TRANSVERSAL.

CIUDAD: CAGUA.

ESTADO: ARAGUA

TELEX: 26114 VC.

TELEFONO: (044) 77865.

DIRECCION DE OFICINAS:

CALLE 100-LOCALES AVELLAN-GTA. CRESPO-APTDO. 1965.

CIUDAD: CARACAS.

ESTADO: DTTC. FEDERAL.

TELEX: 26114 VC.

TELEFONO: (02) 426853-413441.

AÑO DE FUNDACION: 1980

CAPITAL SUSCRITO: 495000035.

CAPITAL PAGADO: 495000035.

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:

PERTENECEN AL MISMO GRUPO DEL COMITE TECNICO INDUSTRIAL DE VENEZUELA C.A (GRUPO AVELLAN). INTERCAMBIADORES DE CALOR (LICENCIA DE FABRICACION) FABSCO LTD.

- 398 -

INTEVEP, S.A

CONTROL DE CALIDAD

EVALUACION DE EMPRESAS NACIONALES

ESIMECA:

FECHA DE IMPRESION: 24/09/85

PAGINA: 1

FECHA DE MODIFICACION: 08-85

CODIGO: 0123 REFERENCIA CRUZADA: 0231

CONTACTO : RAFAEL PIUCUDA.

SECTOR INDUSTRIAL: METALMECANICA: EQUIPOS A PRESION .

PRODUCTOS:

RECIPIENTES A PRESION, INTERCAMBIADORES DE CALOR, TANQUES DE ALMACENAMIENTO, CISTERNAS, TANQUES SUSTERRANEOS, FLUTADORES, CONCHAS, TUBERIA PREFABRICADA, ESTRUCTURAS METALICAS, SILOS.

OTROS :

DIRECCION DE LA PLANTA:

CARRETERA A LA CONCEPCION KM. 14 1/2, ENTRADA A SAN ISIDRO.

CIUDAD: MARACAIBO.

ESTADO: ZULIA.

TELEX: 62307.DISAL VE.

TELEFONO: (061) 224796-224798-225430.

DIRECCION DE OFICINAS:

CENTRO EMPRESARIAL MIRANDA, AVENIDA FRANCISCO DE MIRANDA P.H
LETRA E LES RUICES.

CIUDAD: CARACAS.

ESTADO: D.T.C. FEDERAL.

TELEX: 25191 DISAL

TELEFONO: (02) 2390010-239011-2390277.

AÑO DE FUNDACION: 1979

CAPITAL SUSCRITO: 3000000BS.

CAPITAL PAGADO: 3000000BS.

RELACION CON OTRAS EMPRESAS:

NO TIENE.

REFERENCES

GACETA OFICIAL

DIARIO DE LA REPUBLICA DE VENEZUELA

No. 3.407 Extraordinario

from 9 July 1984

JAIME LUSINCHI

PRESIDENTE DE LA REPUBLICA

En ejercicio de la atribución que le confiere el ordinal 10° del artículo 190 de la Constitución Nacional y de conformidad con lo establecido en los ordinales 2°, 8° y numeral 15 del Artículo 36 de la Ley Orgánica de la Administración Central, en concordancia con lo dispuesto en los artículos 3° ordinales 4 y 5; artículo 4°; 19 y 20 ordinales 1° y 9°; 21, 23, 25 y 35 de la Ley Orgánica del Ambiente, en Consejo de Ministros,

DECRETA:

el siguiente Reglamento Parcial No. _____ de la Ley Orgánica del Ambiente sobre el Control de la Calidad Atmosférica.

TITULO I

Disposiciones Generales

Artículo 1°: El presente Reglamento tiene por objeto regular las actividades susceptibles de contaminar o producir otros efectos nocivos a la atmósfera, por la emisión de contaminantes de aire visibles o no visibles y la presencia en la atmósfera fuera del predio de otros gases o cualesquiera sustancias que alteren su calidad en forma significativa y comprobable.

Artículo 2°: La medición de los contaminantes de aire referidos en este Reglamento y la predicción de concentraciones de contaminantes de aire, estimadas a nivel de tierra y atribuibles a fuentes existentes o propuestas, se llevarán a cabo de conformidad con las Normas Venezolanas COVENIN. En el caso de que no exista la norma, los métodos deberán ser aprobados por el Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables.

./....

Artículo 3°: A los fines del presente Reglamento se entiende por :

- 1) Contaminación de aire : La presencia en la atmósfera de uno o más contaminantes de aire.
- 2) Contaminante de aire : Cualquier sustancia presente en el aire que por su naturaleza pueda modificar los constituyentes naturales de la atmósfera, alterando sus propiedades físicas o químicas y cuya concentración y período de permanencia en la atmósfera pueda originar efectos nocivos sobre la salud, el bienestar de la vida humana o el goce de cualesquiera otros derechos humanos fundamentales, así como perjudicar la vida animal o vegetal.
- 3) Concentración Atmosférica Permisible : Nivel de concentración de sustancias en el aire, por debajo del cual no ha habido evidencia comprobable de que existen riesgos significativos a la salud humana, a la flora y fauna o a la calidad del ambiente en general establecidos como valores en el presente Reglamento.
- 4) Emisión Visible : Emisión de contaminantes de aire con tonalidad mayor o igual a 1 en la escala Ringelmann, ó 20% de opacidad equivalente.
- 5) Estructura Interpuesta : Cualquier objeto o edificación ubicado dentro de un radio de doscientos metros de una chimenea instalada o por instalarse, que por su naturaleza física pueda alterar en forma significativa y comprobable el patrón de dispersión del escape de dicha chimenea.
- 6) Fuente : Cualquier actividad, proceso, equipo o artefacto capaz de emitir contaminantes de aire.
- 7) Fuente Estacionaria : Cualquier fuente que, por su naturaleza o diseño, se encuentre permanentemente ubicada en un lugar geográfico determinado.
- 8) Fuente Móvil : Cualquier fuente capaz de desplazarse sobre la vía pública impulsada por un motor, con el fin de transportar pasajeros o carga, incluyendo entre otros, vehículos de pasajeros, camiones, casas motorizadas, carros de carrera y motocicletas.
- 9) Fuente existente : Cualquier fuente móvil o estacionaria que se encuentre en funcionamiento antes de la fecha en vigencia de este Reglamento, o cuyo proyecto de construcción estuviese aprobado por las autoridades competentes a esa fecha.

./....

10) Fuente Nueva o Modificada : Cualquier fuente estacionaria cuyo proyecto de construcción o modificación haya sido aprobado por las autoridades competentes a partir de la fecha en vigencia de este Reglamento.

11) Fuente de Proceso : Fuente en la cual ocurren emisiones resultantes de un proceso de fabricación.

12) Modificación : Cualquier cambio físico, en la materia prima, en el método de operación, o en el combustible utilizado por una fuente, que altere en forma significativa y comprobable, las características o composición de sus emisiones, excluyendo las actividades de reparación y mantenimiento.

13) Partículas : Cualquier materia sólida o líquida, subdividida de tal modo que por su tamaño pueda dispersarse en el aire, excepto el agua pura.

14) Polvo Libre : Partículas emitidas por una fuente por lugares ajenos a una chimenea o ducto.

15) Predio : Area de terreno donde operan una o varias fuentes, bajo el control de la persona autorizada.

16) Ringelmann : Método usado para la medición de emisiones visibles mediante el empleo de tarjetas comparativas, o su equivalente.

17) Método de Control : Cualquier dispositivo o procedimiento tendiente a reducir emisiones o disminuir concentración de contaminantes de aire.

18) Método Primario : Antes que otro método posible.

TITULO II

De las Normas de Calidad de Aire

Artículo 4° : Las concentraciones máximas permisibles de contaminantes de aire, son las siguientes :

1.- Dióxido de Azufre, medido en términos de dióxido de azufre (SO₂) :

Promedio anual	80 ug/m ³	(0.03 ppm)**
Promedio de 24 horas ***	365 ug/m ³	(0.14 ppm)

./....

2. - Partículas en suspensión :

Promedio Anual 75 ug/m³
Promedio de 24 horas *** 260 ug/m³

3. - Monóxido de Carbono :

Promedio de 8 horas 10.000 ug/m³ (9.0 ppm)

4. - Compuestos Orgánicos, expresados como Metano y excluyendo Metano

Promedio de 3 horas 160 ug/m³ (0.24 ppm)

5. - Oxidantes Fotoquímicos, expresados como Ozono :

Promedio de 1 hora 200 ug/m³ (0.10 ppm)

6. - Oxidos de Nitrógeno, expresados como NO₂ :

Promedio Anual + 100 ug/m³ (0.05 ppm)

7. - Plomo, medido como plomo total :

Promedio de 90 días + 2 ug/m³

8. - Acido Sulhídrico (H₂S)

Promedio de 30 minutos 150 ug/m³ (0.1 ppm)
Promedio de 24 horas *** 70 ug/m³ (0.05 ppm)

- * ug/m³ : Microgramos por metro cúbico de aire.
** ppm : Partes del contaminante por millón de unidades volumétricas de aire.
*** : Promedio de 24 horas, que no deberá ser excedido más de una vez al año.
+ : Tomado en base a mediciones de 24 horas.

./.....

Unico : El Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables, mediante Resolución, y en coordinación con otros organismos competentes, podrá ampliar el listado de contaminantes del aire y las concentraciones máximas permisibles establecidas en este Artículo, conforme a los adelantos y descubrimientos científicos que lo hagan justificable y teniendo en cuenta los usos actuales o futuros que se establezcan, de conformidad con las normas de ordenación territorial.

Artículo 5°: La autoridad competente, mediante Resolución, fijará las normas de emisión para contaminantes de aire, las cuales podrán ser diferentes para cada área específica, si el nivel de concentración de contaminantes de aire así lo requiere.

Artículo 6°: La autoridad competente podrá exigir la eficiencia de los métodos de control que se requiera para cumplir con las normas de emisión de contaminantes que permita mantener una concentración en el aire, menor o igual a las concentraciones máximas permisibles establecidas en el artículo 4°.

TITULO III

Del Control y Prohibición de Actividades Contaminantes del Aire

Capítulo I

Prohibiciones Genéricas

Artículo 7°: Se prohíbe la emisión a la atmósfera de los contaminantes de aire a que se refiere el presente Reglamento, en cantidades o duración que violen las normas establecidas en las Resoluciones que al efecto se dicten.

Artículo 8°: Se prohíbe la operación de fuentes cuyas características y condiciones de funcionamiento, infrinjan las normas de calidad del aire establecidas en el artículo 4° de este Reglamento.

./....

Artículo 9°: Se prohíbe el empleo de técnicas de dilución o dispersión como métodos primarios de control para lograr el cumplimiento de las normas establecidas en este Reglamento o en las resoluciones que al efecto se dicten.

Artículo 10°: Se prohíbe la construcción de estructuras interpuestas, cuya altura sea mayor de 0.4 veces la de la chimenea correspondiente.

Unico: La altura de una chimenea instalada a partir de la vigencia de este Reglamento, no podrá ser menor de 2.5 veces la altura de la estructura interpuesta más alta, en un radio de 200 mts. alrededor de la chimenea. En condiciones meteorológicas adversas deberá tener la altura tal que las concentraciones a nivel de tierra sean menores que las señaladas en el artículo 4°.

Artículo 11°: Se prohíbe la instalación de fuentes que emitan o puedan emitir contaminantes a la atmósfera en lugares donde las concentraciones de dichos contaminantes, unidas a las de fuentes ya existentes, puedan exceder las normas establecidas en este Reglamento.

Unico: La autoridad competente podrá autorizar la instalación de una fuente nueva en los lugares previstos por este artículo, cuando el interesado y las personas responsables de la operación de fuentes existentes se comprometan a reducir sus emisiones, de manera que puedan garantizar que la operación del conjunto de fuentes no sobrepasa las normas de calidad de aire.

Artículo 12: Se prohíbe la remoción, alteración o paralización de cualquier equipo destinado a la reducción de las emisiones de contaminantes de aire en vehículos a motor, salvo el caso de convertidores catalíticos mientras se emplee gasolina cuyo contenido de plomo pueda afectar su funcionamiento.

./....

CAPITULO II

De Compuestos de Azufre

Artículo 13°: Se prohíbe el funcionamiento de cualquier fuente que produzca una emisión de compuestos de azufre a la atmósfera que contravenga las normas de calidad de aire señaladas en el artículo 4° de este Reglamento.

Artículo 14°: La autoridad competente podrá, mediante resolución, requerir el uso de combustibles con determinado contenido de azufre o el empleo de métodos de control de tecnología equivalentes en aquellos casos donde se contemple un desarrollo de múltiples industrias contaminantes y sea necesario para la protección de valores ambientales ubicados en el área de influencia de la fuente, o cuando se compruebe en la fuente que el grado de azufre del combustible en uso producirá una emisión de compuestos de azufre que viole las normas de calidad del aire señaladas en el artículo 4° de este Reglamento.

CAPITULO III

Del Polvo Libre

Artículo 15°: Se prohíbe la construcción y modificación de carreteras, edificios y demás inmuebles; la explotación, procesamiento, transporte, uso y almacenamiento de materiales y cualquier otra actividad que ocasione emisiones de polvo capaces de desplazarse fuera del predio donde se originaron, en una concentración que alcance valores superiores a los estipulados en el artículo 4° de este Reglamento, o en contravención a las disposiciones establecidas por la autoridad competente.

CAPITULO IV

De las Emisiones Visibles

Artículo 16°: Se prohíben las emisiones visibles procedentes de fuentes estacionarias que exhiban una tonalidad mayor a la establecida por la autoridad

competente en base a la Escala Ringelmann o a la escala de opacidad equivalente.

CAPITULO V

Del Control de Fuentes de Proceso

Artículo 17°: Quedan prohibidas las emisiones de contaminantes de aire provenientes de fuentes de proceso, que excedan los niveles establecidos en las normas de emisión que fije la autoridad competente.

CAPITULO VI

Del Control de Incineradores

Artículo 18°: Se prohíbe la instalación de nuevos incineradores de tipo doméstico.

La autoridad competente fijará las condiciones mediante las cuales se efectuará la operación de los incineradores ya instalados, así como la de los incineradores industriales o municipales que se instalen.

CAPITULO VII

De las emisiones provenientes de la quema de combustibles fósiles

Artículo 19°: La emisión máxima permisible de partículas provenientes de la quema de combustibles fósiles se ajustará a las normas de emisión dictadas por la autoridad competente.

En ningún caso el nivel contaminante a nivel de tierra, atribuible a esa fuente podrá ser mayor a los valores estipulados en el artículo 4° del Reglamento.

./....

CAPITULO VIII

Del Control sobre la Quema a Campo Abierto

Artículo 20°: Se prohíbe la quema de cualquier material a campo abierto, cuando éstas :

1. - Emitan sustancias que violen las normas de calidad atmosférica establecidas en el Artículo 4° de este Reglamento.
2. - Produzcan olores desagradables sobre zonas pobladas.
3. - Interfieran en el tránsito aéreo o terrestre.
4. - Emitan sustancias tóxicas o peligrosas.

En situaciones excepcionales o cuando no exista otro procedimiento adecuado, la autoridad competente podrá autorizarla bajo estricta supervisión.

CAPITULO IX

Del Control sobre Sustancias Olorosas

Artículo 21°: Se prohíbe la emisión de sustancias olorosas, que sean claramente perceptibles más allá del predio donde se ubica la fuente de emisión, y que representen una molestia por su intensidad o persistencia.

No se consideran sustancias olorosas sujetas a la acción de este Reglamento aquéllas que emanen de productos de jardinería o agricultura en su estado natural, a excepción del empleo de estiércol, mostos, lodos, y otras sustancias orgánicas putrescibles.

Artículo 22°: La autoridad competente podrá averiguar de oficio o a instancia de parte, si existe un problema de emisión o escape de sustancias olorosas, y determinará mediante procedimientos que fije al efecto, si tales sustancias presentan una molestia que dé lugar a las sanciones previstas en este Reglamento.

./....

CAPITULO X

Del Control, Manejo y Almacenaje de Compuestos Orgánicos

Artículo 23°: Se prohíbe el transporte, manejo y almacenaje de compuestos orgánicos en contravención a las normas que dicte la Autoridad competente.

Artículo 24°: Se prohíbe la descarga a la atmósfera de compuestos orgánicos provenientes de un predio, en contravención a las normas señaladas en el Artículo 4° de este Reglamento.

CAPITULO XI

Del Control sobre Vehículos de Motor

Artículo 25°: Se prohíbe la circulación por las vías públicas de vehículos de motor impulsados por gasolina, Diesel u otros combustibles que produzcan emisiones visibles o emitan gases, en contravención a lo previsto en las normas de emisión que al efecto dicte la autoridad competente.

Artículo 26°: Todo equipo, dispositivo, o sistema de control a ser empleado para la reducción de las emisiones provenientes de los vehículos de motor deberá ser aprobado por la autoridad competente, previamente a su fabricación, venta o utilización, en base a los métodos y procedimientos establecidos en la Norma Venezolana COVENIN correspondiente.

Artículo 27°: A partir de la fecha de la publicación de este Reglamento, y dentro de un plazo no mayor de un año, la autoridad competente establecerá, mediante Resolución dictada al efecto, un sistema de otorgamiento de Certificados de Circulación para aquellos vehículos de motor que cumplan con las normas de emisión establecidas por la autoridad competente.

./....

Artículo 28°: Los propietarios de vehículos de motor a los cuales no se les puede otorgar el Certificado de Circulación a que se refiere el Artículo anterior, tendrán un plazo de 15 días hábiles, contados a partir de la fecha en que se le notifique la negativa de la certificación, para que efectúen las reparaciones necesarias; si a juicio de la autoridad competente éstas no fueren adecuadas, se le concederá un segundo plazo de 15 días hábiles para dar cumplimiento a las formalidades requeridas o, caso contrario, el vehículo será retirado de la circulación hasta que su propietario cumpla con las normas de la emisión que se establezcan y obtenga su Certificado.

Artículo 29°: Se prohíbe que los vehículos de transporte colectivo o de carga mantengan sus motores encendidos mientras estén estacionados en zonas urbanas, por períodos mayores de 5 minutos consecutivos, excepto en el período inicial de calentamiento, el cual no será mayor de 15 minutos. Se exceptúan camiones automáticos de recolección de basuras, mezcladoras y similares que requieran funcionamiento continuo del motor.

TITULO IV

Del Control de Fuentes Estacionarias

CAPITULO I

Disposiciones Generales

Artículo 30°: Las fuentes existentes, por modificar o por instalarse, que se originen de cualesquiera de las actividades mencionadas a continuación, deberán cumplir con los Artículos 31° al 49° del presente Reglamento.

El Ministerio podrá exigir las mismas obligaciones a cualquier otra fuente estacionaria que provenga de otro tipo de actividad no contemplada entre las mencionadas, si se comprobare que causa problemas de contaminación del aire.

Fabricación de sustancias químicas industriales básicas excepto ahonos (ácidos, bases y sales inorgánicas y orgánicas, hidrocarburos cíclicos y alifáticos, etc.)

./....

Fabricación de abonos y plaguicidas.

Fabricación de resinas sintéticas, materiales plásticos y fibras artificiales excepto vidrio.

Fabricación de explosivos, fuegos artificiales, detonantes y negro de humo.

Industrias básicas del hierro y del acero.

Fábricas de piezas fundidas, forjadas o estampadas de hierro y acero.

Industrias básicas del aluminio.

Industrias básicas del cobre, plomo, estaño, zinc, bronce, latón y berylio.

Fábricas de cemento.

Fábricas de cal y yeso.

Fábricas de productos de hormigón y otros productos a base de cemento.

Fábricas de mármol, granito y otras piedras naturales.

Fábricas de abrasivos

Fábricas de productos de asbesto.

Refinerías de petróleo e industrias petroquímicas.

Plantas termoeléctricas.

Combustión de carbón, leña, restos vegetales, u otros derivados del petróleo.

Extracciones de minerales metálicos y no metálicos.

Quema con fines agrícolas.

./....

Incineradores domésticos, industriales y patológicos.

Fabricación de productos a base de asfalto.

Fabricación de vidrio y fibra de vidrio.

Fabricación de productos para la construcción, tales como ladrillo, bloques, mosaicos, losas, etc.

Fabricación de pulpa de madera, papel y cartón.

Fabricación de pinturas, barnices y lacas.

Fabricación de jabones y detergentes.

Molienda, preparación y refinación de sal.

Elaboración y refinación de azúcar.

Molienda y torrefacción de café.

Fabricación de filamentos y fibras textiles.

Elaboración de cereales (trigo, arroz, maíz, etc.)

Industrias que utilicen motores de combustión con potencias superiores a 25.000 Kcal/hora.

CAPITULO II

De la Autorización de Instalación o de Modificación

Artículo 31°: A los fines de instalar o modificar una fuente de emisión de acuerdo al Artículo 30°, el interesado presentará una solicitud de autorización ante la correspondiente Dirección Zonal del Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables.

./....

La solicitud deberá contener todos los requisitos exigidos en el Artículo 49 de la Ley Orgánica de Procedimientos Administrativos, y deberá acompañarse de los siguientes recaudos e informaciones: una memoria descriptiva, planos detallados con especificaciones y cálculos de los elementos de las fuentes productoras de la emisión de contaminantes en la atmósfera; la ubicación geográfica de la fuente dentro del predio de conformidad con las indicaciones que, al efecto, señale la autoridad competente, las características meteorológicas de la zona de ubicación de la fuente; la altura y características de emisión de cada chimenea o fuente y todo lo concerniente a los equipos de control de emisiones atmosféricas a ser instalados. La autoridad competente podrá exigir cualquier información que estime necesaria..

Esta solicitud deberá ser firmada por el interesado y por un profesional debidamente inscrito en el Colegio de Ingenieros de Venezuela, quien será el responsable de la ejecución del proyecto, si éste llegara a aprobarse.

Artículo 32°: La autoridad competente considerará la solicitud de autorización en un período no mayor de dos meses, contados a partir de la fecha de su presentación.

Si faltare cualesquiera de los requisitos exigidos en el artículo anterior, la autoridad competente procederá de conformidad con lo previsto en el Artículo 50 de la Ley Orgánica de Procedimientos Administrativos.

Si para la sustentación del expediente se considerare necesario un plazo mayor, la autoridad lo manifestará inmediatamente al interesado, con indicación del plazo que estime necesario, el cual no podrá exceder en ningún caso del doble de lo indicado. Vencido dicho plazo, aprobara o negará la solicitud presentada, haciendo la notificación al interesado o la publicación respectiva, según lo previsto en el Capítulo IV, del Título III de la Ley Orgánica de Procedimientos Administrativos.

En el caso de que la autoridad niegue la solicitud, deberá motivar el acto y, en todo caso, el solicitante podrá ejercer los recursos que le asistan, de conformidad con la citada Ley.

Artículo 33°: La autoridad podrá revocar la autorización cuando considere que han sido alteradas las condiciones bajo las cuales se otorgó. Entre otros, será motivo de revocatoria el hecho de que el interesado no efectúe la instala

./.....

ción o la modificación de la fuente dentro del plazo de un año contado a partir de la fecha de la autorización, interrumpa el proceso de instalación o modificación durante un periodo de un año consecutivo, altere en forma significativa la naturaleza del proyecto, o modifique los equipos para el control de emisiones, de tal manera que se pueden producir emisiones distintas a las estimadas en el proyecto.

Parágrafo Único: Se considerará que la fuente está en construcción hasta que termine el periodo de prueba de los equipos instalados.

CAPITULO III

De la Autorización de Operación de una Fuente

Artículo 34°: Instalada o modificada la fuente estacionaria de acuerdo a lo previsto en el Capítulo anterior, el interesado solicitará una autorización de operación de la fuente ante la autoridad que otorgó el permiso, la cual se hará por lo menos con 30 días de anticipación a la fecha programada para el comienzo de las operaciones.

Se otorgará la autorización de operación para fuentes nuevas o modificadas cuando, una vez inspeccionadas las instalaciones, considere que se ha cumplido con los requisitos exigidos en la autorización.

Artículo 35°: La autoridad podrá exigir pruebas operacionales supervisadas por su personal antes del otorgamiento de la autorización de operación y tales pruebas correrán a expensas del solicitante de la autorización.

Artículo 36°: La autorización de operación de una fuente de emisión, será otorgada en un plazo no mayor de 30 días hábiles, contados a partir de la fecha de la recepción de la solicitud, cuando el interesado cumpla en lo previsto en el Artículo 37° del presente Reglamento.

Si se estima necesario disponer de un plazo mayor, la autoridad dictará una providencia administrativa debidamente motivada, con indicación del pla-

./....

zo acordado, el cual no podrá exceder en ningún caso del doble de lo antes indicado. Al cabo de dicho plazo, la autoridad aprobará o negará la solicitud presentada, haciendo la notificación al interesado o la publicación respectiva, siguiendo lo previsto en el Capítulo IV del Título III de la Ley Orgánica de Procedimientos Administrativos.

Artículo 37°: Toda autorización de operación de una fuente mantendrá su vigencia en tanto se mantengan dentro de las normas, condiciones y requisitos bajo los cuales fue otorgada, salvo que por nuevos aportes de la ciencia y la tecnología que recomiendan mejores sistemas y equipos anticontaminantes, la autoridad disponga su adopción concediendo los lapsos que se estime procedentes y creando los incentivos necesarios en beneficio de los interesados.

Artículo 38°: Cuando, como resultado de una averiguación administrativa practicada por denuncia, de oficio o a instancia del interesado, se demuestre que técnicamente las normas, condiciones y requisitos contenidos en la autorización de operación son insuficientes para reducir la contaminación del aire a los niveles permisibles de acuerdo con las concentraciones referidas en el Artículo 4° del presente Reglamento y las emisiones establecidas en las resoluciones, la autoridad competente ordenará al interesado hacer los ajustes, correcciones o reparaciones del caso, concediendo para ello plazo suficiente según las características de la actividad autorizada y la magnitud y complejidad de las labores a realizar para subsanar lo que fuere procedente.

CAPITULO IV

Del Registro de Fuentes Existentes

Artículo 39°: La Autoridad Competente establecerá y mantendrá un Registro de Fuentes Estacionarias.

Artículo 40°: Todo dueño o persona responsable por la operación de fuentes estacionarias existentes en el país de las señaladas en el Artículo 30°, para los fines de su Registro, presentará ante el Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables dentro de un plazo de 90 días hábiles contados a partir de la fecha de vigencia de este Reglamento, un informe conteniendo los siguientes recaudos :

./.....

- 1) Identificación de la persona responsable por la operación de la fuente.
- 2) Ubicación geográfica de cada fuente dentro del predio.
- 3) Características principales de cada fuente y de sus emisiones.

CAPITULO V

Control de Fuentes Existentes

Artículo 41°: Para toda fuente estacionaria existente según el Artículo 30°, el dueño o persona responsable por su operación deberá presentar dentro de un plazo no mayor de 6 meses, contando a partir de la fecha de publicación de este Reglamento, el Programa de Control que se está llevando o que se va a llevar a cabo, para cumplir con los requerimientos establecidos en este Reglamento y en las Resoluciones relativas a éste.

Artículo 42°: El Programa de Control será presentado ante la Autoridad Competente debidamente firmado por el dueño o persona responsable por la operación de la fuente.

Artículo 43°: El plazo propuesto por el interesado para efectuar las acciones correctivas en un Programa de Control para cualquier fuente específica en un predio, será el más breve posible, pero en ningún caso mayor de dos (2) años.

Parágrafo Unico: En el caso de un predio donde están ubicadas múltiples fuentes estacionarias, el Ministerio podrá extender los plazos de acuerdo al programa de control presentado.

Artículo 44°: Un Programa de Control deberá tener los siguientes elementos:

- 1) Toda la información relativa a la naturaleza y titularidad de la fuente -

./.....

te, incluyendo su nombre legal, dirección, nombre de la persona responsable por su operación, naturaleza de sus emisiones, volumen de éstas, parámetros de emisión de cada una de sus fuentes, ciclo de operación, y cualquier otra información que la Autoridad Competente estime necesaria.

- 2) Descripción de la problemática que impide el funcionamiento de la fuente, de conformidad con las normas requeridas por este Reglamento o por las Resoluciones que se dicten al efecto, y de las acciones correctivas propuestas, incluyendo una descripción de los equipos de control y sus accesorios, técnicas de operación en los procesos y el grado de eficiencia en el control que se anticipe.
- 3) Descripción de las etapas que deberán cumplirse en la labor correctiva y fecha programada para que éstas se lleven a cabo, incluyendo:
 - a) Fecha inicial y final del lapso dentro del cual se efectuarán las labores de diseño o ingeniería de las medidas correctivas a implementarse.
 - b) Fecha inicial y final del lapso dentro del cual habrán de efectuarse los pedidos de los equipos a instalarse.
 - c) Fecha inicial y final del período que será empleado en llevar a cabo las instalaciones de los equipos de control ordenados.
 - d) Fechas anticipadas para efectuar las pruebas pre-operacionales de los equipos de control instalados.
 - e) Fecha en que se anticipa que la fuente estará operando de conformidad con las normas establecidas.
- 4) Plano de área, ilustrando el predio donde se ubica la fuente de emisión, en relación a centros poblacionales e industriales.
- 5) Plano detallado del predio con las coordenadas geográficas que permitan determinar la ubicación de la fuente.
- 6) Planos y especificaciones de la fuente de emisión, incluyendo chimeneas, ductos, ventiladores y puntos donde se produce la emisión de

./.....

contaminantes de aire.

- 7) Copia de los planos y especificaciones de los equipos de control a instalarse, de las recomendaciones de su fabricante sobre su adecuación al uso propuesto, su eficiencia, y las instrucciones sobre el particular.
- 8) Visto bueno del profesional responsable del proyecto, con el cual se avale que las medidas correctivas presentadas en el Programa de Control son adecuadas para permitirle a la fuente de emisión operar conforme a las normas establecidas en este Reglamento y en las Resoluciones que se dicten al efecto.

Artículo 45°: Toda persona responsable por la operación de una fuente de emisión que se encuentre bajo un Programa de Control, presentará ante la Autoridad Competente informes semestrales de progreso, en los cuales detallará el adelanto alcanzado en cada etapa del Programa. Dichos informes se acompañarán con la documentación que tienda a validar la información sometida.

Artículo 46°: Cualquier demora o alteración en el contenido del Programa de Control, será notificada prontamente a la Autoridad Competente por la persona responsable por la operación de la fuente o dueño de ésta. Tal demora o alteración deberá ser plenamente justificada.

Artículo 47°: La Autoridad Competente aprobará o denegará el Programa de Control en un plazo no mayor de 60 días contados a partir de la fecha de su presentación. Cuando la Autoridad lo estime necesario, el plazo podrá ampliarse a un lapso no mayor de 30 días, de lo cual deberá informarse al interesado..

Artículo 48°: En el caso de que la Autoridad Competente deniegue el Programa de Control, ésta deberá motivar el acto de la negativa y, en todo caso, el interesado podrá ejercer los recursos que le asisten, de conformidad con la Ley Orgánica de Procedimientos Administrativos.

Artículo 49°: La Autoridad Competente emitirá un Certificado de Conformidad al dueño o persona responsable por la operación de toda fuente que esté en con-

./.....

formidad con las normas contenidas en este Reglamento y en las Resoluciones que se emiten a su efecto.

CAPITULO VI

De los Informes sobre Fallas en Equipos de Control en Fuentes Estacionarias

Artículo 50°: En caso de que se produzca una falla en el equipo de control de una fuente estacionaria, o que por razones de mantenimiento cese el funcionamiento de la misma, de manera que ocurran emisiones de contaminantes de aire que violen las normas establecidas en el presente Reglamento o las Resoluciones que al efecto se dicten, la persona autorizada para la operación de la fuente informará a la Dirección Zonal respectiva del Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables acerca del hecho, el tiempo estimado de su duración y la magnitud probable de emisión del contaminante a fin de que ella dictamine acerca de la suspensión o de la continuación temporal de funcionamiento de la fuente estacionaria en tales condiciones. La información deberá comunicarse por la vía más expedita al momento del hecho y de manera simultánea por escrito. El interesado deberá disponer de todos los medios a su alcance para corregir la falla de que se trate y notificar a la autoridad cuando entre normalmente en funcionamiento el equipo de control, la cual deberá constatar in situ la información suministrada.

CAPITULO VII

Del Muestreo de las Fuentes Estacionarias

Artículo 51°: La autoridad podrá requerir para instalar y operar aquellas fuentes cuyas emisiones puedan alterar la calidad del aire en forma significativa o comprobable, se adquiera, instalen, calibren, utilicen y mantengan equipos de muestreo de emisiones o de calidad de aire que sean necesarios para definir la magnitud de las emisiones de tales fuentes, así como su efecto sobre la atmósfera en su área de influencia. De igual manera, la autoridad podrá requerir la apertura de un Libro de Informes Periódicos para sentar los mues -

./.....

treos efectuados en las fuentes. Este libro será registrado por ella al momento de otorgar la autorización para el funcionamiento de la fuente, dejándose constancia expresa de tal registro.

Artículo 52°: El muestreo de las fuentes será dirigido y supervisado por un profesional con experiencia en el tipo de medición, debiendo estar inscrito en el respectivo Colegio Profesional, quien elaborará los informes que aparecerán en el Libro y deberá estar suscrito por él, conjuntamente con la persona autorizada para instalar y operar la fuente.

Artículo 53°: La autoridad podrá hacer accesible a cualquier persona que de muestre interés legítimo o científico los resultados del muestreo a que se refiere el presente Título. A solicitud debidamente razonada del interesado, la autoridad podrá clasificar como información confidencial aquellas materias cuya divulgación pueda revelar secretos industriales. La autoridad, cuando lo juzgue conveniente, calificará como confidencial los muestreos a que se refiere este Título, mediante acto debidamente motivado.

Artículo 54°: La autoridad competente podrá llevar a cabo pruebas de las emisiones de contaminantes de aire provenientes de cualquier fuente. A tal efecto, y según lo requerirá dicha autoridad, la persona autorizada para la operación de la fuente a ser examinada permitirá el acceso a los representantes del Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables, debidamente identificados, a las chimeneas o conductos, plataformas de trabajo y cualquier otra instalación necesaria para la toma de muestras, inspección de equipos de muestreo, corroborar su exactitud y en general constatar el cumplimiento de las disposiciones de este Reglamento y de las resoluciones que se dicten en virtud de éste.

CAPITULO VIII

De las Exenciones a las Disposiciones de este Reglamento

Artículo 55°: A petición de la parte interesada la Autoridad Competente podrá, bajo situaciones excepcionales, eximir a una fuente del cabal cumplimiento de disposiciones específicas de este Reglamento, previo a la presentación por el

./.....

interesado de la solicitud de exención, que deberá cumplir con las condiciones descritas en este capítulo.

Artículo 56°: Toda Solicitud de Exención presentada, deberá ser estudiada antes de su otorgamiento, por Comisiones de Exenciones que funcionarán en cada Región Administrativa, integradas por tres profesionales de los Ministerios de Fomento, de Sanidad y Asistencia Social, y del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables, presidida por este último.

Artículo 57°: A los efectos de emitir su opinión favorable, la Comisión de Exenciones tomará en consideración todos los argumentos científicos, técnicos, económicos, legales, o de cualquier otra índole que tengan relación con la contaminación atmosférica. A tal efecto se exigirá que el solicitante satisfaga plenamente las siguientes condiciones :

- 1) Que por razones de orden técnico se demuestre la imposibilidad de lograr el grado de control necesario de las emisiones, la dificultad de adaptabilidad de equipos de control y otros factores similares que imposibiliten el cumplimiento de las normas, mediante el empleo de las técnicas de control disponibles.
- 2) Que se reducirán significativamente las emisiones para las cuales se solicita exención, mediante la instalación de equipos de control, modificaciones de los equipos o de los procesos ya existentes y/o efectuando aquellos cambios operacionales tecnológicamente alcanzables.
- 3) Que no se causarán o perpetuarán condiciones de contaminación atmosférica que puedan afectar adversamente a la salud, el bienestar o el disfrute de la propiedad de personas, o a la vida animal y vegetal cercana a la fuente.

Artículo 58°: La autoridad Competente otorgará o denegará la exención solicitada en un plazo no mayor de 60 días contados a partir de la fecha de su presentación por el interesado. Cuando la Autoridad lo estime necesario, el plazo podrá ampliarse a un lapso no mayor de 30 días, de lo cual deberá informarse al interesado.

./.....

Artículo 59°: El estudio de la Solicitud de Exención no paralizará la operación de la fuente. Si la Solicitud fuese denegada, el interesado deberá paralizar las actividades causantes de la infracción.

Artículo 60°: Las exenciones otorgadas por la Autoridad Competente en base a este Reglamento, tendrán una vigencia no mayor de 5 años. El beneficiario de una exención deberá presentar una nueva Solicitud que llene los requisitos indicados en el Artículo 57 de este Reglamento, para ser elegible al otorgamiento de una prórroga.

TITULO V

Disposiciones Transitorias y Finales

Artículo 61°: El Estado concederá incentivos o adoptará las medidas arancelarias, fiscales u otras que considere adecuadas a fin de estimular a los particulares a realizar sus actividades de conformidad con los propósitos y objetivos de este Reglamento.

Artículo 62°: El Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables es el Despacho competente para la ejecución del presente Reglamento y dictará, conjunta o separadamente con los demás organismos competentes las resoluciones que sean necesarias para su aplicación.

Artículo 63°: El Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables podrá declarar, mediante Resolución, áreas críticas de calidad atmosférica aquellas zonas que por su condición requieran planes especiales para la conservación, defensa y mejoramiento ambiental.

Artículo 64°: Sin perjuicio de las competencias del Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables, corresponde a las autoridades estatales, nacionales y municipales con competencia en materia de protección del ambiente, vigilar el cumplimiento del presente Reglamento. En todo caso, se exhorta a los Concejos Municipales para que dicten ordenanzas o adecúen las existentes so

bre control de contaminación atmosférica a las normas técnicas establecidas en el presente Reglamento y provean mecanismos idóneos que faciliten la cooperación a los fines del saneamiento ambiental.

Artículo 65°: Las infracciones al presente Reglamento están sancionadas de acuerdo con las disposiciones contenidas en el ordenamiento legal vigente, sin perjuicio de las medidas necesarias y preventivas previstas en los Artículos 25 y 26 de la Ley Orgánica del Ambiente.

Dado en Caracas, a los días del mes de de mil
novecientos ochenta y cuatro. Año 173° de la Independencia, 124° de la Federa-
ción y Bicentenario del Nacimiento de El Libertador Simón Bolívar.

(L.S.

JAIME LUSINCHI

Refrendado :

Todos los Ministros

ANALISIS DE COSTOS DE SISTEMAS DE TRATAMIENTO
PARA AGUAS RESIDUALÈS INDUSTRIALES

Chanel Ishizaki, Alicia Guitián y Loreto Donoso

LABORATORIO DE INGENIERIA AMBIENTAL
INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS
(I.V.I.C.)

R E S U M E N

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos para los costos involucrados en la instalación y operación de cuatro alternativas de sistema de tratamiento de aguas residuales industriales.

Los sistemas estudiados fueron los siguientes: Sistema N° 1, el más completo, incluye tratamiento primario (tamizado primario, igualación, neutralización y sedimentación primaria); tratamiento secundario (físico-químico y oxidación biológica) y tratamiento de los lodos residuales. Sistema N° 2, el cual consta de tratamiento primario, tratamiento secundario físico-químico y tratamiento de los lodos residuales. Sistema N° 3 que consiste en tratamiento primario, tratamiento secundario de oxidación biológica y tratamiento de los lodos residuales y el sistema N° 4, el más simple, consta solamente de tratamiento primario.

Los resultados obtenidos para la inversión total, los costos operacionales anuales y los costos anuales necesarios para instalar y operar las plantas de tratamiento se presentan en función del caudal a ser tratado.

A B S T R A C T

In this work the costs involved in the instalation and operation of four different alternative treatment system for industrial waste-water are presented.

The systems investigated were the followings: System N^o 1, the most complete, includes primary treatment (primary screening, equalization, neutralization and primary sedimentation), secondary treatment (physico-chemical and biological oxydation) and treatment of the residual sludge. System N^o 2 includes primary treatment, physico-chemical secondary treatment and treatment of the residual sludge. System N^o 3 consists of primary treatment, biological secondary treatment and treatment of the residual sludge, and System N^o 4, the simplest, consists only of primary treatment.

The obtained results of total investment, annual operational costs and annual costs necessary to install and operate the treatment plant is presented as a function of the waste water flow to be treated.

INTRODUCCION

Como parte de un trabajo más extenso (Ishizaki et al., 1981), el cual analiza en forma integral el efecto que tendría la implantación de normas de calidad de efluentes líquidos a diferentes actividades económicas poluentes, fue necesario evaluar los costos involucrados en la instalación y operación de plantas de tratamiento en Venezuela.

Para ello se desarrollaron programas de computación que permiten evaluar estos costos en función del caudal a tratar.

La información generada es de utilidad para todas aquellas industrias interesadas en conocer cual sería el impacto económico asociado a la construcción y operación de diferentes plantas de tratamiento.

La forma en la cual se han calculado los costos, es en función del caudal de agua a ser tratado. Asimismo, los resultados indican claramente la importancia que tiene reducir al máximo el uso de agua en los procesos para que el efluente a tratar no sea innecesariamente grande.

METODOLOGIA

Sistemas de Tratamiento Considerados

En el presente trabajo se han considerado cuatro alternativas de sistemas de tratamiento de desechos líquidos. El sistema de tratamiento N° 1, el cual es el más completo, en líneas generales consta de: tratamiento primario (tamizado primario, igualación, neutralización y sedimentación primaria); tratamiento secundario (tratamiento

físico-químico y oxidación biológica) y tratamiento de los lodos residuales. El tratamiento N° 2 consta de tratamiento primario, tratamiento secundario físico-químico y tratamiento de los lodos residuales. El tratamiento N° 3 consiste de tratamiento primario, tratamiento secundario de oxidación biológica y tratamiento de los lodos residuales. El sistema N° 4 es el más simple y consta solamente de tratamiento primario.

Las eficiencias de remoción alcanzables con dichos tratamientos se presentan en las Tablas I y II.

Evaluación de Costos

El impacto económico sobre una industria provocado por la construcción de una planta de tratamiento de efluentes residuales se deduce de los parámetros financieros calculados para esa inversión. Los pasos seguidos para la obtención de los parámetros financieros son los siguientes: evaluación de la inversión total, evaluación de los costos operacionales anuales y evaluación de los parámetros financieros. El diagrama de flujo del sistema de computación desarrollado se presenta en la Figura 1.

1. Inversión Total

La evaluación de la inversión total necesaria para cada proceso de tratamiento se realizó utilizando la cédula de Chilton (Uhl, 1979). El caudal es la variable fundamental de diseño, de tal forma que todas las ecuaciones básicas de costo total de equipos, así como los costos directos e indirectos están en función del caudal. De este modo se

pueden calcular los costos para caudales normales y comparar los resultados con los costos involucrados cuando se utiliza un caudal excesivo en el proceso industrial. A partir de los costos ya mencionados se calculan los diferentes renglones que conforman la inversión total de capital, que son: costo total de la planta de tratamiento, inversión total depreciable, costo de terreno y capital de trabajo.

La inversión total de capital se evalúa utilizando el programa 'COST01.FTN' del sistema presentado en la Figura 1. Este programa se construyó utilizando ecuaciones en función del caudal (Tabla III), datos obtenidos de estudios de evaluación económica de proyectos nacionales (Hibjan, 1978), e información de proveedores nacionales.

Para darle una mayor flexibilidad al programa, la información antes mencionada, la cual puede variar en las diferentes ejecuciones del mismo, es almacenada en un archivo secuencial independiente: 'SUMI, DAT'. Los precios son actualizados en el programa mediante una proyección lineal de los índices de costos de construcción de plantas químicas del "Chemical Engineering" para equipos, maquinarias y suministros (Chemical Engineering, 1980), donde el año es una variable a ser indicada por el usuario en cada ejecución.

Cuando el caudal del efluente a tratarse en la planta de tratamiento se encuentra fuera del rango de aplicabilidad de los modelos, la inversión total se evalúa para un caudal dentro del rango y se obtiene la inversión total para el caudal deseado mediante la siguiente relación (Peters, 1980):

$$ITa = ITb \left(\frac{ra}{rb} \right)^u \quad (1)$$

donde: IT: Inversión total
r: Capacidad de la planta, producción o caudal
u: Coeficiente para procesos químicos igual a 0,7.

La información generada por el programa 'COST01.FTN', a saber: costo total de los equipos para cada proceso, costos directos, costos indirectos, costo total de la planta, inversión total depreciable, costo del terreno, capital de trabajo e inversión total es almacenada en el archivo secuencial 'COST01.TBL'.

2. Costos de Operación Anuales

Una vez conocida la inversión total de capital se define el cronograma de inversiones, a saber: el tiempo de construcción, la forma de distribución de la inversión inicial y el tiempo de operación (vida útil de la planta). Definidos estos puntos previos se evalúan los costos de operación anual que incluyen: costo de procesamiento, costo de desarrollo, gastos fijos, gastos administrativos, gastos financieros e intereses preoperacionales, cada uno de estos renglones se calculan para cada año de vida útil de la planta de tratamiento. El costo de operación de la planta de tratamiento se evalúa mediante el programa 'COST02.FTN'. Este programa se construyó en base a modelos de costo de suplementos y materiales para cada proceso en función del caudal del efluente a tratar (ver Tabla IV). El costo de la mano de obra directa, el costo de mantenimiento, el costo de supervisión y el costo de mano de obra indirecta se calculan a partir del número de horas-hombre necesarias por año en función del caudal (Tabla V) y a partir de los costos de las horas-hombre, los cuales son una variable que se

asigna en el momento de ejecución del programa.

De igual forma que para los cálculos de inversión total, la evaluación de los costos de operación anuales se realizan para el caudal real de la industria y para el caudal promedio usual para ese tipo de industria, de acuerdo a su producción (U.S. Environmental Protection Agency, 1978).

Los años de vida útil de la planta de tratamiento que se utilizan para evaluar los costos operacionales son una variable a ser asignada por el usuario.

El programa 'COST02.FTN' proporciona la siguiente información: cantidad de personal, obreros y empleados necesarios para el funcionamiento óptimo de la planta, depreciación, intereses pre-operacionales y costos de operación anual para cada año de vida útil. Esta información es almacenada en un archivo secuencial: 'COST02.TBL'.

3. Parámetros Financieros

Una vez obtenida la inversión total y los costos de operación anuales se procede a la evaluación de los parámetros financieros.

El cálculo de los parámetros financieros se realiza a partir de la evaluación del flujo de caja para cada uno de los años de vida útil contemplados para la planta de tratamiento. Para el flujo de caja se considera como capital a ser invertido en la planta de tratamiento un porcentaje del beneficio neto anual. Este porcentaje es una variable en nuestro modelo. Los parámetros a ser evaluados son: rentabilidad de la inversión total, tiempo de recuperación de la inversión total,

rentabilidad de la inversión total depreciable, tiempo de recuperación de la inversión total depreciable y tasa interna de retorno.

Para realizar el flujo efectivo de caja se necesita el beneficio neto anual de cada industria. Este parámetro es muy difícil de obtener y por lo tanto en este estudio fue calculado a partir del beneficio bruto luego de deducir el impuesto sobre la renta. El beneficio bruto fue calculado indirectamente a partir de: la producción anual de cada industria (Ishizaki, et al., 1981), el costo de la producción de toda la actividad económica en cuestión, el índice de Beneficio Bruto por producción y el número total de industrias dentro de la actividad (Ministerio de Fomento, 1977).

Las fluctuaciones del costo unitario de la producción se estiman con la siguiente ecuación del Índice Económico (Banco Central, 1980):

$$Y = 12,35 x - 24.253,90 \quad (2)$$

donde: Y: Índice de costo

x: Año.

La evaluación del flujo efectivo de caja y de los parámetros económicos ya mencionados se realiza mediante el programa 'FINAN.FTN' del sistema de la Figura 1. La secuencia utilizada para el cálculo del flujo de caja se presenta en la Tabla VI.

Las restricciones impuestas para el cálculo del flujo de caja fueron:

- Producción de la industria constante
 - Variación del Índice de Beneficios Brutos Depreciables
- (Se utiliza para todos los años la ecuación (2)).

RESULTADOS Y DISCUSION

Los parámetros financieros en toda evaluación económica constituyen los indicadores de la factibilidad de poder realizar o no el proyecto en estudio. De los parámetros financieros, el más representativo es, por lo general, la tasa interna de retorno.

En nuestro caso específico, dado que la evaluación económica que se está efectuando no es sobre una inversión con fines lucrativos, se ha acotado la tasa interna de retorno entre los valores mínimos a los cuales la empresa puede trabajar. Esto se hizo con el objeto de poder determinar la inversión necesaria para implementar un sistema de depuración de efluentes. Por lo tanto, los valores que a continuación se presentan de inversión total y de costo operacional promedio de los distintos sistemas de tratamiento en estudio presentan una tasa interna de retorno que fluctúa entre 15 y 25%, que representa el rango en el cual se puede instalar y operar una planta de tratamiento de efluentes sin que ésta sea onerosa para la industria. En este caso se ha trabajado con especial énfasis en la cota inferior del rango de tasa interna de retorno indicado anteriormente, con la finalidad de que el porcentaje de ganancias necesario para poder operar cualquiera de los sistemas en estudio sea mínimo. Esto ha traído como consecuencia que los años de recuperación de la inversión, tanto total como depreciable, sean altos, aunque están dentro del período de vida útil del proyecto. Por lo tanto cuando se trate ya de un caso específico y no general como el presentado aquí, quedará a juicio del inversionista trabajar en las condiciones actuales o aumentar su capital a invertir, disminuyendo de esta forma el tiempo de recuperación de la inversión y aumentando

do la tasa interna de retorno del sistema de tratamiento que necesite implementar.

A continuación se analizan los parámetros financieros de inversión total, costos operacionales anuales y costos anuales.

1. Inversión Total

La inversión total o inversión de capital se basa en la estimación de los costos directos, los cuales se calculan mediante la cédula de Chilton. El parámetro primordial de la cédula de Chilton es el precio de los equipos, el cual se obtiene en la mayoría de los casos, de modelos matemáticos. Los precios así obtenidos se han corregido mediante los factores necesarios para tratar de que sean valores representativos de los precios que rigen en el mercado venezolano.

En las Figuras 2 y 3, se presentan los resultados de la inversión total en función del caudal para los diferentes sistemas de tratamiento, debido a que los modelos utilizados para determinar el costo del equipo de cada sistema de tratamiento se basan en este parámetro. La Figura 3 es una expansión de la Figura 2 en el rango de bajos caudales (inferior o igual a $1.000\text{m}^3/\text{día}$).

De la Figura 2 se observa que el sistema de tratamiento 1 es el que presenta mayor inversión total, mientras que el sistema de tratamiento 4 resulta el menos costoso, siendo estos resultados los esperados dada la eficiencia de los diferentes sistemas de tratamiento. También se observa que los sistemas de tratamiento 2 y 3 presentan una inversión de capital muy parecida a caudales menores de $3.500\text{m}^3/\text{día}$, sie

do ligeramente mayor la inversión de capital para el sistema 2. A partir de este valor de caudal la inversión total del sistema 3 es mayor que la del sistema 2. Este comportamiento se debe a que el modelo económico para determinar el costo del equipo para el tratamiento biológico consta de 2 ecuaciones con distintas pendientes y a partir de éste valor de caudal es válida la de mayor pendiente (Tabla III).

Para los valores de caudal menores de $1.000\text{m}^3/\text{día}$ la inversión total en función del caudal para los diferentes sistemas de tratamiento presenta dos rectas de diferente pendiente, excepto el sistema de tratamiento 4. El valor de caudal al que ocurre el cambio de pendiente es $380\text{m}^3/\text{día}$. Esto se explica porque la mayoría de las ecuaciones de los modelos matemáticos utilizados para esta evaluación comienzan a tener validez a partir de dicho valor. Las inversiones totales de los sistemas con gasto de agua inferior a esta cota, se calcularon mediante relaciones de capacidad (ecuación 1). En el sistema 4 no se da este cambio de pendiente porque consta apenas de dos modelos, uno de los cuales es válido para todo el rango de caudal en estudio.

En la Figura 3 se observa también que a caudales menores de $380\text{m}^3/\text{día}$, el sistema de tratamiento 2 presenta una inversión total menor que el sistema de tratamiento 3, mientras que se cumple la situación inversa para caudales entre 380 y $1.000\text{m}^3/\text{día}$.

Observando ambas figuras se puede concluir lo siguiente:

La inversión total para el sistema de tratamiento 2 crece a medida que aumenta el caudal de diseño y para cualquier caudal este sistema es el que representa mayor inversión de capital.

El sistema de tratamiento 2 presenta rangos de caudal de diseño óptimos en cuanto al valor de la inversión total, cuando se compara con el sistema de tratamiento 3. Estos rangos son los siguientes:

$0-380\text{m}^3/\text{día}$, 3.500 y $16.000\text{m}^3/\text{día}$.

El sistema de tratamiento 3 presenta para todo el rango de caudal estudiado un rango óptimo de diseño en cuanto a inversión total, en comparación con el sistema de tratamiento 2. Dicho rango se encuentra entre 380 y $3.500\text{m}^3/\text{día}$.

El sistema de tratamiento 4 crece linealmente con el caudal y como se esperaba es el más económico de los cuatro sistemas estudiados.

Es de hacer notar que los valores de inversión total reportados son independientes de la ubicación geográfica de la industria evaluada, dado que el valor del terreno se ha calculado en forma genérica.

2. Costos Operacionales Promedio

En la Figura 4 se muestran los costos operacionales promedio en función del caudal para los diferentes sistemas de tratamiento en estudio. En esta gráfica también se ha tomado el valor promedio de los puntos cuyo caudal es menor de $1.000\text{m}^3/\text{día}$.

Como se puede observar en la Figura los costos operacionales tanto del sistema 3 como del sistema 4 crecen linealmente con el caudal tal como se esperaba.

Los costos operacionales promedio del sistema de tratamiento 2 siguen dos curvas diferentes. Este comportamiento se debe a que este

sistema puede utilizar diferentes coagulantes de acuerdo a los contaminantes presentes en los efluentes a tratar. En este caso específico, el sistema 2 utiliza como coagulantes cal o una mezcla de sulfato ferroso y cal. La curva A presenta los costos operacionales cuando se utiliza como coagulante cal y la curva B cuando se utiliza sulfato ferroso y cal como coagulante. Como se observa, los costos operacionales para el sistema 2 son menores cuando se utiliza cal como coagulante.

El sistema 1 presenta el mismo comportamiento que el 2, lo cual es razonable ya que una de sus etapas es el sistema 2.

También se observa que los costos operacionales promedio para el sistema 1, independientemente del coagulante utilizado, son los más elevados y los del sistema 4 son los más bajos tal como se esperaba. En cuanto al sistema 2 cuando se utiliza cal como coagulante, o sea la curva A, sus costos operacionales promedio son equivalentes a los del sistema 3 para el rango de caudal comprendido entre 1.000 y $4.000\text{m}^3/\text{día}$. A partir de dicho valor los costos operacionales promedio del sistema 2 son menores que los del sistema 3, mientras que los costos operacionales promedio del sistema 2 utilizando como coagulante sulfato ferroso y cal, (curva B), son más altos que para el sistema 3.

En la Figura 5 se presentan los costos operacionales en función del caudal para los diferentes sistemas de tratamiento en el rango de caudal de 0 a $1.000\text{m}^3/\text{día}$.

Como se observa, para este rango de caudal los costos de operación promedio para los diferentes sistemas de tratamiento siguen una

distribución lineal con respecto al caudal.

Como era de esperar los costos operacionales del sistema 1 son los más elevados y los del sistema 4 los más bajos. Todas las rectas presentan un cambio de pendiente en $380\text{m}^3/\text{día}$, este comportamiento se debe a que los modelos matemáticos utilizados para determinar estos costos comienzan a tener validez en ese valor de caudal, por lo que a caudales menores de $380\text{m}^3/\text{día}$ se utilizaron índices económicos para calcular los costos operacionales promedio.

Como se observa en la Figura 5, los Sistemas 1 y 2 presentan dos curvas cada uno para el rango de caudal de 380 a $1.000\text{m}^3/\text{día}$; las curvas A representan los costos operacionales promedio de cada uno de estos dos sistemas cuando el coagulante utilizado es cal y las curvas B representan los costos operacionales promedio de dichos sistemas utilizando sulfato ferroso y cal como coagulante. En el rango de caudal de 0 a $380\text{m}^3/\text{día}$, para el sistema 2 existen las curvas A y B, correspondientes a los costos operacionales promedio de acuerdo al coagulante utilizado, mientras que para el sistema 1 los costos operacionales promedio son independientes en este rango de caudal del coagulante utilizado.

En resumen, observando las Figuras 4 y 5 se puede concluir lo siguiente:

Los costos operacionales del sistema 1 son los más elevados con respecto a los cuatro sistemas estudiados, independientemente del coagulante que se utilice.

En cuanto al sistema 2 cuando se utiliza cal como coagulante (curva A) el rango óptimo de caudal de diseño se encuentra entre 0 y 380 y entre 1.000 y 16.000m³/día, en comparación con el sistema 3, mientras que en el caso de que el coagulante sea sulfato ferroso y cal (curva B) el rango óptimo de diseño con respecto al sistema 3 se encuentra entre 0 y 380m³/día.

Por su parte, el sistema 3 presenta un rango óptimo de diseño entre 380 y 1.000m³/día con respecto al sistema 2 y si se compara con la curva B del sistema 2 el rango de caudal óptimo comprende hasta 16.000 m³/día.

El sistema 4 por último es el de menores costos operacionales promedio en todo el rango de caudal estudiado como era de esperar.

3. Costos Anuales de Instalación y Operación de los Sistemas de Tratamiento

En este análisis económico se ha considerado el período de vida útil de cada uno de los sistemas de tratamiento de efluentes residuales que se están estudiando igual a 15 años y se ha estructurado el cronograma de inversiones en base a 3 años pre-operacionales.

En las Figuras 6 y 13 se muestran los costos anuales promedio necesarios para instalar y operar cada uno de los diferentes sistemas de depuración de efluentes en estudio en función del caudal de diseño. Como se puede observar estas figuras muestran los costos de cada uno de los años pre-operacionales, del año cero y de los años operacionales. En el cálculo de estos costos se ha considerado que la industria

ya posee terreno para la construcción de la planta.

Para cada sistema en estudio se presentan dos figuras, una que incluye el rango de caudal de 1.000 a 18.000m³/día y la otra que presenta los valores de costos anuales necesarios para instalar y operar los diferentes sistemas de tratamiento de efluentes para el rango de caudal de 100 a 1.000m³/día.

Las Figuras 6, 8, 10 y 12 presentan los costos anuales necesarios para instalar y operar el sistema 1, 2, 3 y 4 respectivamente en el rango de caudal de 1.000 a 18.000m³/día. Como se observa los costos anuales crecen linealmente con el caudal, siendo los más elevados los correspondientes al sistema 1 y los más bajos los del sistema 4.

En las cuatro figuras antes mencionadas existe la misma distribución de costos anuales, es decir, que para cualquiera de los sistemas estudiados el año que presenta menor costo anual es el año cero, dado que en este año el único desembolso de dinero es el correspondiente al del capital de trabajo. Luego viene la curva correspondiente al año -1, la cual es equivalente a la del año -3 y después la curva del año -2, lo cual está de acuerdo al cronograma de inversiones. Los costos anuales más elevados para instalar y operar cualquiera de los sistemas estudiados son los correspondientes a los de los tres primeros años operacionales y luego a los del resto de los años operacionales, ya que ambas curvas, representan los costos operacionales promedio de cada sistema y la diferencia entre ellas es que la primera incluye los intereses pre-operacionales, lo que explica que a medida que el sistema presenta menor inversión total las dos curvas tienden a confundirse

en una sola. Es de hacer notar también que para los sistemas 1 y 2 existen curva A y B para las correspondientes a los años operacionales. Esto se debe a lo explicado anteriormente en el aparte correspondiente a costos operacionales promedio, por lo tanto la curva A representa los valores del sistema cuando se utiliza cal como coagulante y la B cuando el coagulante es sulfato ferroso y cal.

Al igual que con los valores de inversión total y costo operacional promedio de los diferentes sistemas de tratamiento, los valores de costos anuales de instalación y operación de los mismos para el rango de caudal entre 100 y $1.000\text{m}^3/\text{día}$ se presentan en forma separada, por las razones explicadas en los apartes anteriores. Las Figuras 7, 9, 11 y 13 presentan los costos anuales promedio de instalación y operación de los sistemas 1, 2, 3 y 4 respectivamente. Como se observa en todas las figuras, las curvas presentan cambios de pendiente a valores de caudal de $380\text{m}^3/\text{día}$, excepto la correspondiente al sistema 4, lo cual era de esperar de acuerdo a lo discutido anteriormente. Todas las curvas siguen la misma distribución que las de las Figuras 6, 8, 10 y 12, es decir, el año que presenta menor costo anual promedio es el cero hasta llegar a los años 1, 2, 3 que son los años de costos anuales más elevados.

Las Figuras 7 y 5 presentan dos curvas para los costos anuales promedio de los años operacionales, donde las curvas A representan los costos anuales de los sistemas cuando se utiliza cal como coagulante y las curvas B representan a los sistemas cuando el coagulante utilizado es sulfato ferroso y cal. En el rango de caudal de 100 a $380\text{m}^3/\text{día}$ para el sistema 1, existe solamente una curva para los costos anuales pro

medio de los años operacionales. dado que en este rango de caudal los costos operacionales promedios son independientes del coagulante utilizado, tal como se explicó en el aparte anterior.

En conclusión los costos anuales necesarios para instalar y operar los diversos sistemas de tratamiento crecen linealmente con el caudal, siendo los de menor valor los costos correspondientes al año cero y los más elevados los de los años operacionales.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Ingeniería Ambiental del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (I.V.I.C.), con un financiamiento parcial del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT), sin cuyo valioso aporte no hubiese sido posible su realización.

A los integrantes del Servicio de Computación del I.V.I.C. nuestro agradecimiento por toda la colaboración prestada durante la ejecución de este trabajo.

Se agradece especialmente a la Lic. Jenny Antonetti por su asesoría en el diseño del sistema de computación.

REFERENCIAS

1. Banco Central, (1980), "Boletines Mensuales", Caracas, Venezuela.
2. Chemical Engineering, (1980), "Modern Cost Engineering: Methods and Data", McGraw-Hill Publishing Co., New York.
3. Hibjan, G.A., (1978), "Estudio Preliminar de la Disposición de las Aguas Servidas en la Zona Industrial de Matanzas", Informe Final, Caracas.
4. I.N.O.S., (1976), "Normas para la Elaboración de Proyectos de Sistemas de Tratamiento de Aguas Servidas Urbanas. Normas de Diseño", Volumen III, Dirección General de Planificación y Desarrollo, Caracas.
5. Ishizaki, Ch.; L. Donoso; A. Guitián y M. Hermoso, (1981), "Análisis Integral del Efecto de Normas de Efluentes en la Industria Textil Venezolana", RI-C81-21, I.V.I.C., Caracas.
6. Ministerio de Fomento, (1977), "Encuesta Industrial", Dirección General de Estadísticas y Censos Nacionales, Caracas.
7. Peters, M.S., y Timmerhaus, K.D., (1980), "Plant Design and Economics for Chemical Engineering", 3th Edition, McGraw-Hill Book Co., New York.
8. Uhl, V.W., (1979), "A Standard Procedure for Cost Analysis of Pollution Control Operations", Volumen I, EPA-600/8-79-018a, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and

TABLA I

PORCENTAJES DE REMOCION DE CONTAMINANTES PARA CADA
PROCESO DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO MAS COMPLEJO (SISTEMA 1) *

Proceso	% de Remocion Promedio			
	<u>DBO</u>	<u>DQO</u>	<u>SS</u>	<u>Color</u>
Tamizado	2,5	--	13,0	---
Igualación	10,0	--	--	---
Coagulación Química Química	55,0	55,0	60,0	35,0
Lodos Activados	80,0	50,0	90,0	(**)
<u>% Total de Remoción</u>	<u>92,0</u>	<u>78,0</u>	<u>97,0</u>	<u>35,0</u>

(*) U.S. Environmental Protection Agency, (1978)

(**) Respuesta errática de los lodos activados frente a la remoción del color.

DBO: Demanda Bioquímica de Oxígeno.

DQO: Demanda Química de Oxígeno.

SS: Sólidos Suspendidos.

- Development, Industrial Environmental Research Laboratory,
Research Triangle Park, North Carolina.
9. U.S. Environmental Protection Agency, (1974), "Economic Analysis of Proposed Effluent Guidelines: Textile Industry". EPA-230/2-75-028 Office of Planning and Evaluation, Washington D.C.
 10. U.S. Environmental Protection Agency, (1975), "Economic Analysis of Efluent Guidelines: Textiles Industry", EPA-230/2-75-028, Office of Planning and Evaluation, Washington D.C.
 11. United States Environmental Protection Agency, (1978), "Environmental Pollution Control. Textile Processing Industry". EPA-625/7-78-002, Environmental Research Information Center, Technology Transfer, U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
 12. U.S. Environmental Protection Agency, (1979), "Process Design Manual for Sludge Treatment and Disposal". EPA-625/1-79-011, Center for Environmental Research Information, Technology Transfer, Municipal Environmental Research Laboratory Office of Research and Development, Cincinnati, Ohio.

TA _A II

PORCENTAJES DE REMOCION TOTALES PARA LOS SISTEMAS MAS
SIMPLES (SISTEMAS 2,3, y 4,) *

<u>Sistema</u>	<u>% de Remoción</u>			
	<u>DBO</u>	<u>DQO</u>	<u>SS</u>	<u>Color</u>
2	60,5	55,0	65,2	35
3	82,5	50,0	92,0	--
4	12,3	--	13,0	--

(*) U.S. Environmental Protection Agency, 1978.

DBO: Demanda Bioquímica de Oxígeno.

DQO: Demanda Química de Oxígeno.

SS: Sólidos Suspendidos.

TABLA III

ECUACIONES UTILIZADAS PARA EL CALCULO DEL COSTO TOTAL
DE EQUIPOS POR PROCESO

Proceso	Ecuación	Rango de Caudal (m ³ /día)
- Tamizado (*)	$Y = 1,585 \times Q^{0,5}$	378,54 - 37.854,0
- Igualación (sin bombeo)(**)	$Y = 121.471,07 \times Q^{0,682}$	Todo Caudal
- Tratamiento de Coagulación con cal (*)	$Y = 1,95 \times 10^5 \times Q^{0,387}$	378,54 - 37.854,0
- Tratamiento biológico de lodos activados (**)		
Tanque de aeración	$Y = 2,75 \times 10^5 \times Q^{0,44}$	378,54 - 3.785,4
Equipo de Aeración	$Y = 2,75 \times 10^5 \times Q^{0,703}$	3.785,0 - 37.854,0
Clarificador	$Y = 67,31 (CDBO)^{0,837}$	
Digestión Anaerobia (***)	$Y = 6,82 \times 10^5 \times Q^{0,699}$	3.785,4 - $3,75 \times 10^6$
- Centrifugación de lodos residuales (***)	$Y = 1,47 \times 10^5 \times Q^{1,14}$	Todo Caudal
	$Y = 41.459,40 \times Q^{0,39}$	Todo Caudal

Y: Precio FOB (\$)

Q: Caudal (m³/día)

CDBO: DBO a ser removida (kg/día). Rango: 454-4,54 x 10⁵ (kg/día)

(*) U.S. EPA, 1975; (**) U.S. EPA, 1974b; (***) U.S. EPA, 1979.

TABLA IV

ECUACIONES UTILIZADAS PARA EL CALCULO DE LOS COSTOS DE OPERACION ANUAL
(U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1975)

Proceso	Ecuación	Rango de Caudal (m ³ /hora)
- Tamizado (con neutralización)	$Y = 1.660 \times Q^{0,189}$ $Y = 1.660 \times Q^{0,339}$	378,54 - 3.785,4 3.785,4 - 37.854,0
- Igualación	$Y = 64,5 \times Q^{0,756}$	7.570,8 - 37.850,0
- Tratamiento de coagulación con cal		
Cal	$Y = 1,63 \times 10^{-4} Q$	Todo Caudal
Sulfato ferroso y ácido sulfúrico	$Y = 6,52 \times 10^{-4} Q$	Todo Caudal
Suplementos	$Y = 9,58 \times Q^{0,815}$	$9,4 \times 10^3 - 3,75 \times 10^5$
- Tratamiento biológico		
Energía de aeración	$Y = 1.762 \times (CDBO)^{0,982}$	
Suplemento del tanque de aeración	$Y = 403,5 \times Q^{0,496}$	3.785,4 - $3,78 \times 10^5$
Sustancias químicas del clarificador	$Y = 1.349 \times Q$	3.785,4 - $3,78 \times 10^5$
Suplementos del clarificador	$Y = 479 \times Q^{0,815}$	9.463,5 - $3,78 \times 10^5$
- Tratamiento de lodos residuales	$Y = 185,98 \times Q^{0,783} + 2.557,18 \times Q^{0,49}$	Todo Caudal

Y: Precio FOB (\$);

Q: Caudal (m³/día)

CDBO: DBO a ser removida (kg/día). Rango: 454 - $4,54 \times 10^5$ (kg/día).

TABLA V

ECUACIONES PARA EL CALCULO DEL NUMERO DE HORAS-HOMBRE ANUALES
DE MANO DE OBRA DIRECTA NECESARIAS PARA CADA PROCESO
(INOS, 1976)

Proceso	Ecuación	Rango de Caudal (m ³ /día)
- Tamizado	HHOD = 0,01 x Q + 246,52	Todo Caudal
- Igualación (*)	HHOD = 0,0436 x Q	<3.785,4
	= 165	3.785,4 - 18.927
	= 142,73 x Q ^{0,03}	18.927 - 30.283
	= 167,79 x Q ^{0,01}	30.283 - 75.708
	= 1677,9 x Q ^{0,01}	>75.708
- Coagulación con cal	HHOD = 0,02 x Q + 584,79	Todo Caudal
- Tratamiento biológico de de lodos activados		
Tanque de aeración	HHOD = 0,02 x Q + 589,84	Todo Caudal
Equipo de aeración	HHOD = 0,02 x Q + 662,06	Todo Caudal
Clarificador	HHOD = 3,14 x 10 ⁻³ x Q + + 256,86	Todo Caudal
- Tratamiento de lodos residuales	HHOD = 0,02 x Q + 205,60	Todo Caudal

HHOD: Horas-Hombre Anuales de mano de Obra directa.

Q: Caudal (m³/día)

TABLA VI

FLUJO EFECTIVO DE CAJA (Ishizaki et al., 1981)

Años	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Inversión Total																			
Depreciable	-0,25	-0,5	-0,25																
Terreno	-0,5	-0,5																	1
Capital de Trabajo				-1															1
Ingresos					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Costo Total de																			451
Manufactura					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Ingresos Gravables					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Impuestos					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Ingreso Neto					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Depreciación					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Amortización de																			
Interés pre-																			
operacionales					1	1	1												
Ingreso Líquido					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fondo de Reserva					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Flujo Efectivo de Caja					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

NOTA: Los número indican los factores correspondientes.

TITULOS DE LAS FIGURAS

- FIGURA 1. Diagrama de Flujo del Sistema de Computación.
- FIGURA 2. Inversión Total en Función del Caudal para Diferentes Sistemas de Tratamiento (Rango de Caudal 0-18.000 m³/día).
- FIGURA 3. Inversión Total en Función del Caudal para Diferentes Sistemas de Tratamiento (Rango de Caudal 0-1.000 m³/día).
- FIGURA 4. Costo Operacional Promedio en Función del Caudal para Diferentes Sistemas de Tratamiento (Rango de caudal 0-18.000 m³/día).
- FIGURA 5. Costo Operacional Promedio en Función del Caudal para Diferentes Sistemas de Tratamiento (Rango de Caudal 0-1.000 m³/día).
- FIGURA 6. Costos Anuales Necesarios para Instalar y Operar el Sistema 1 (Rango de Caudal 1.000-18.000 m³/día). (No incluye costo de terreno).
- FIGURA 7. Costos Anuales Necesarios para Instalar y Operar el Sistema 1 (Rango de Caudal 100-1.000 m³/día). (No incluye costo de terreno).
- FIGURA 8. Costos Anuales Necesarios para Instalar y Operar el Sistema 2 (Rango de Caudal 1.000-18.000 m³/día). (No incluye costo de terreno).
- FIGURA 9. Costos Anuales Necesarios para Instalar y Operar el Sistema 2 (Rango de Caudal 100-1.000 m³/día). (No incluye

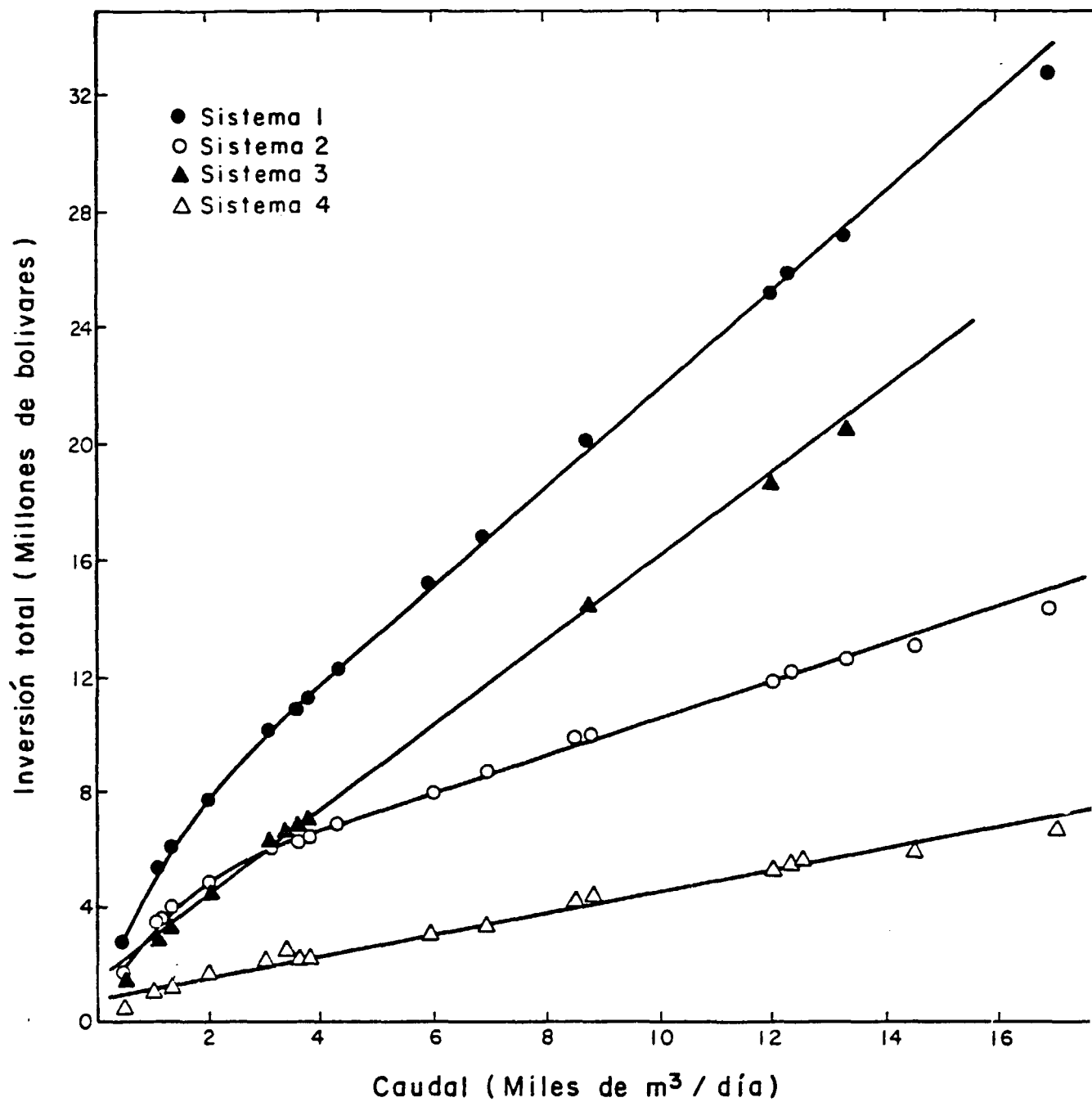
el costo de terreno).

FIGURA 10. Costos Anuales Necesarios para Instalar y Operar el Sistema 3 (Rango de Caudal 1.000-18.000 m³/día). (No incluye costo de terreno).

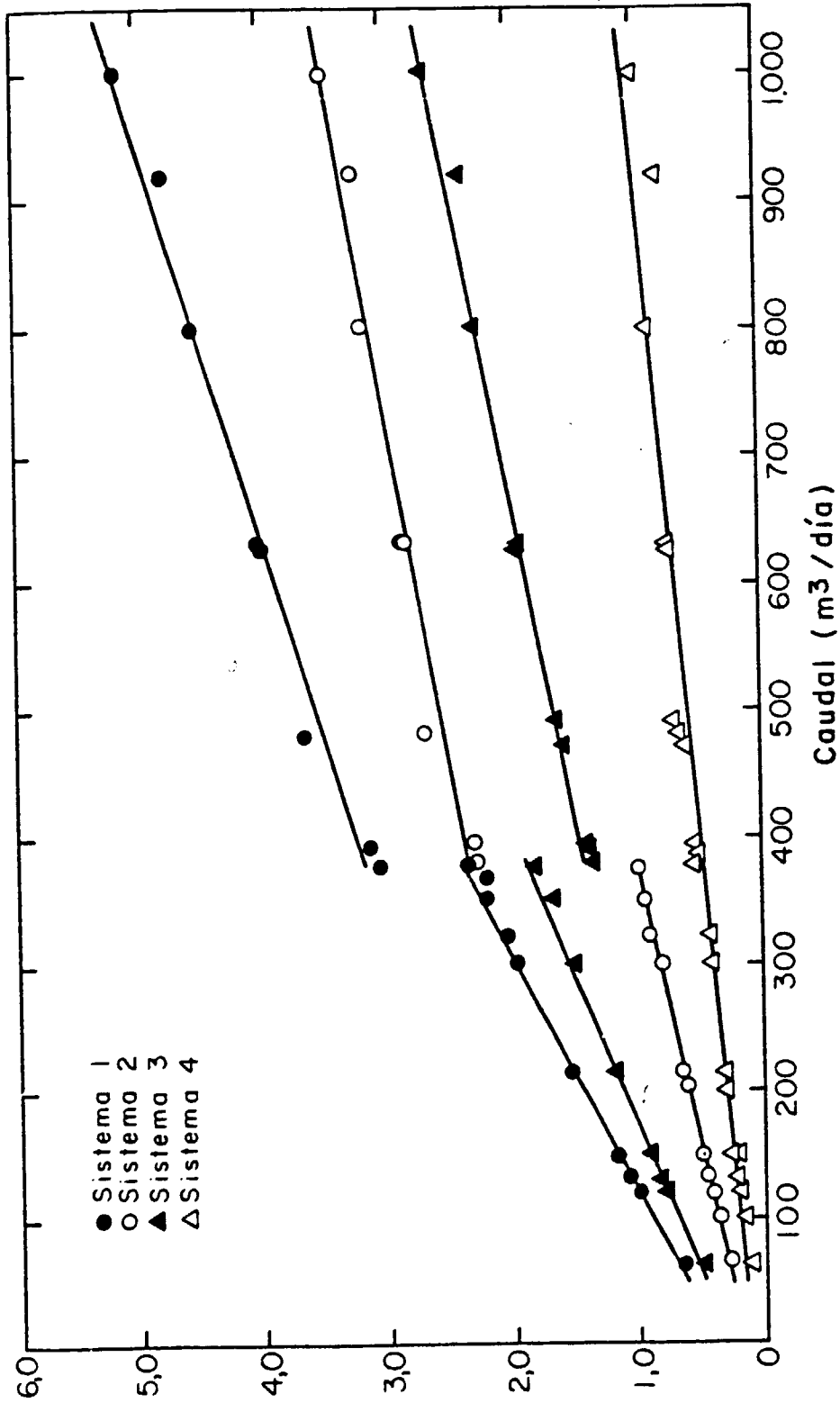
FIGURA 11. Costos Anuales Necesarios para Instalar y Operar el Sistema 3 (Rango de caudal 100-1.000 m³/día). (No incluye el costo de terreno).

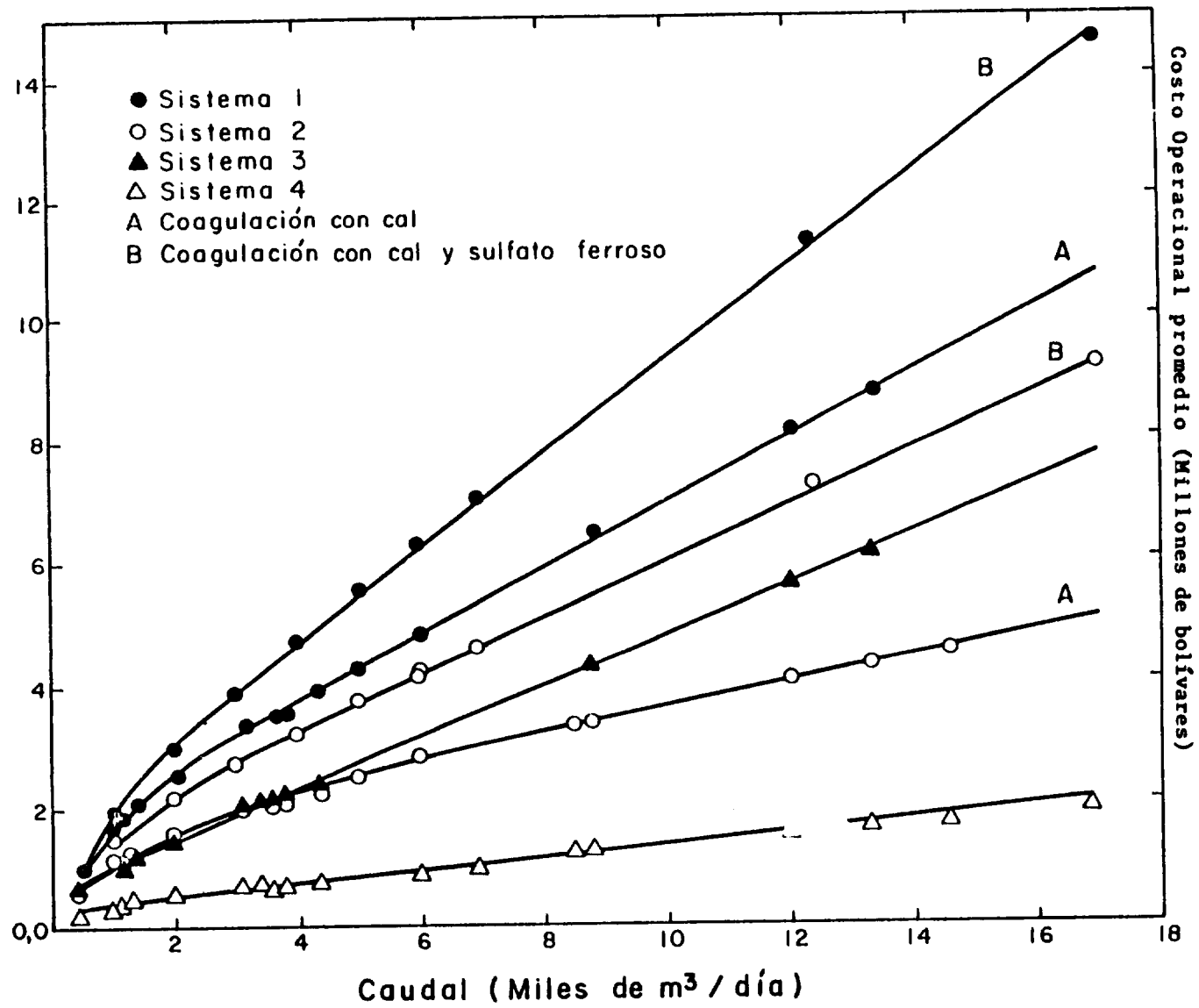
FIGURA 12. Costos Anuales Necesarios para Instalar y Operar el Sistema 4 (Rango de Caudal 1.000-18.000 m³/día). (No incluye costo de terreno).

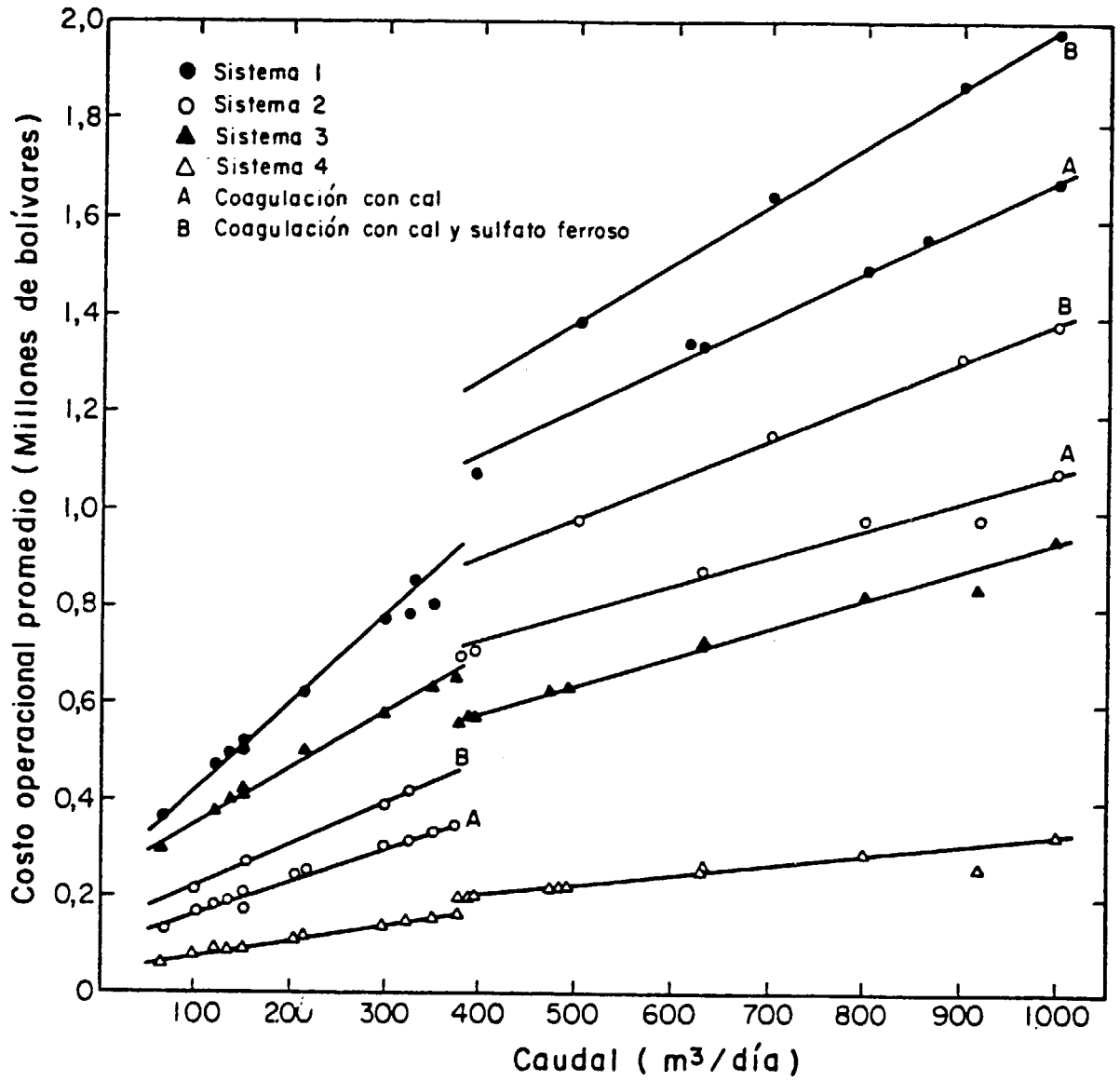
FIGURA 13. Costos Anuales Necesarios para Instalar y Operar el Sistema 4 (Rango de caudal 100-1.000 m³/día). (No incluye el costo de terreno).

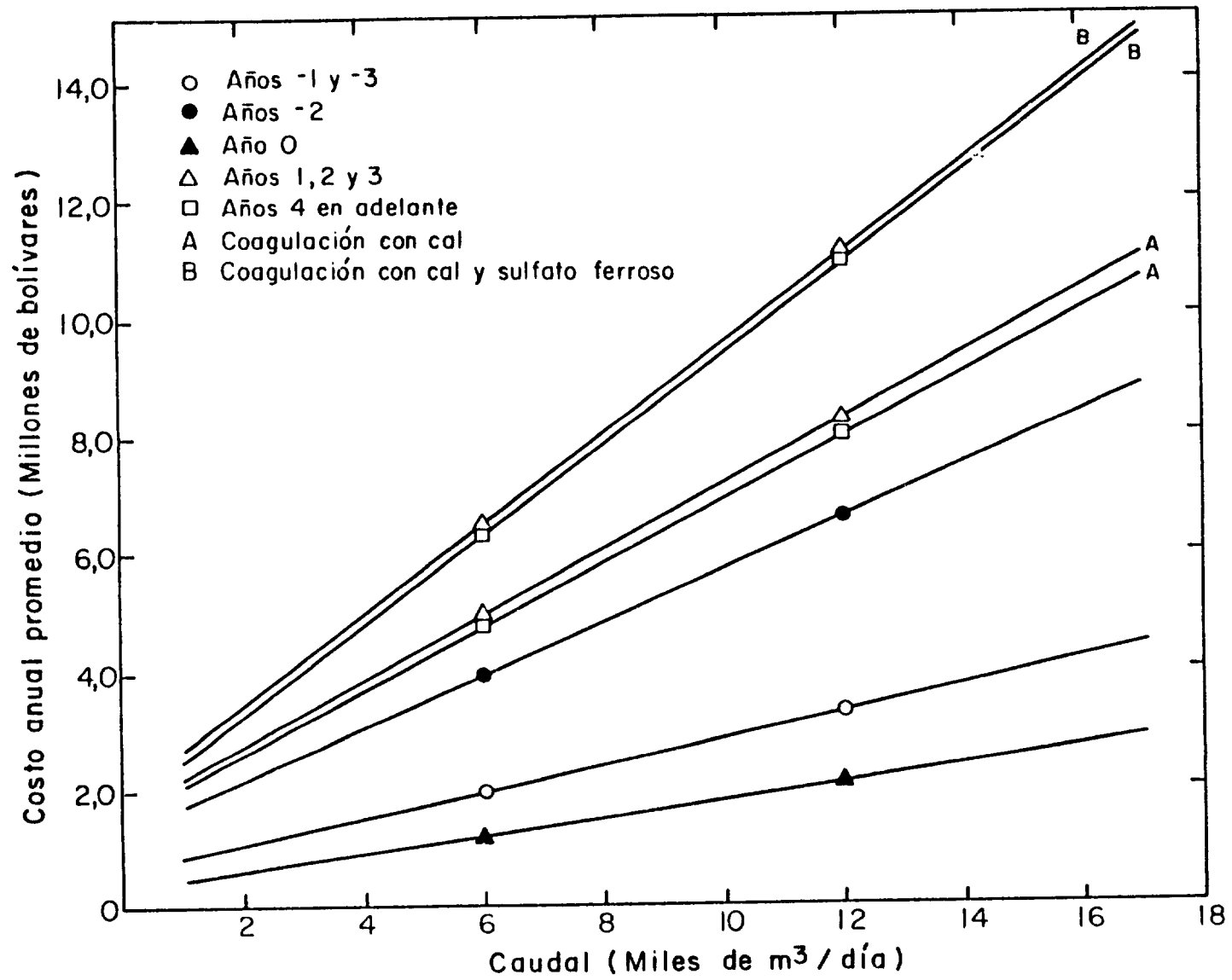


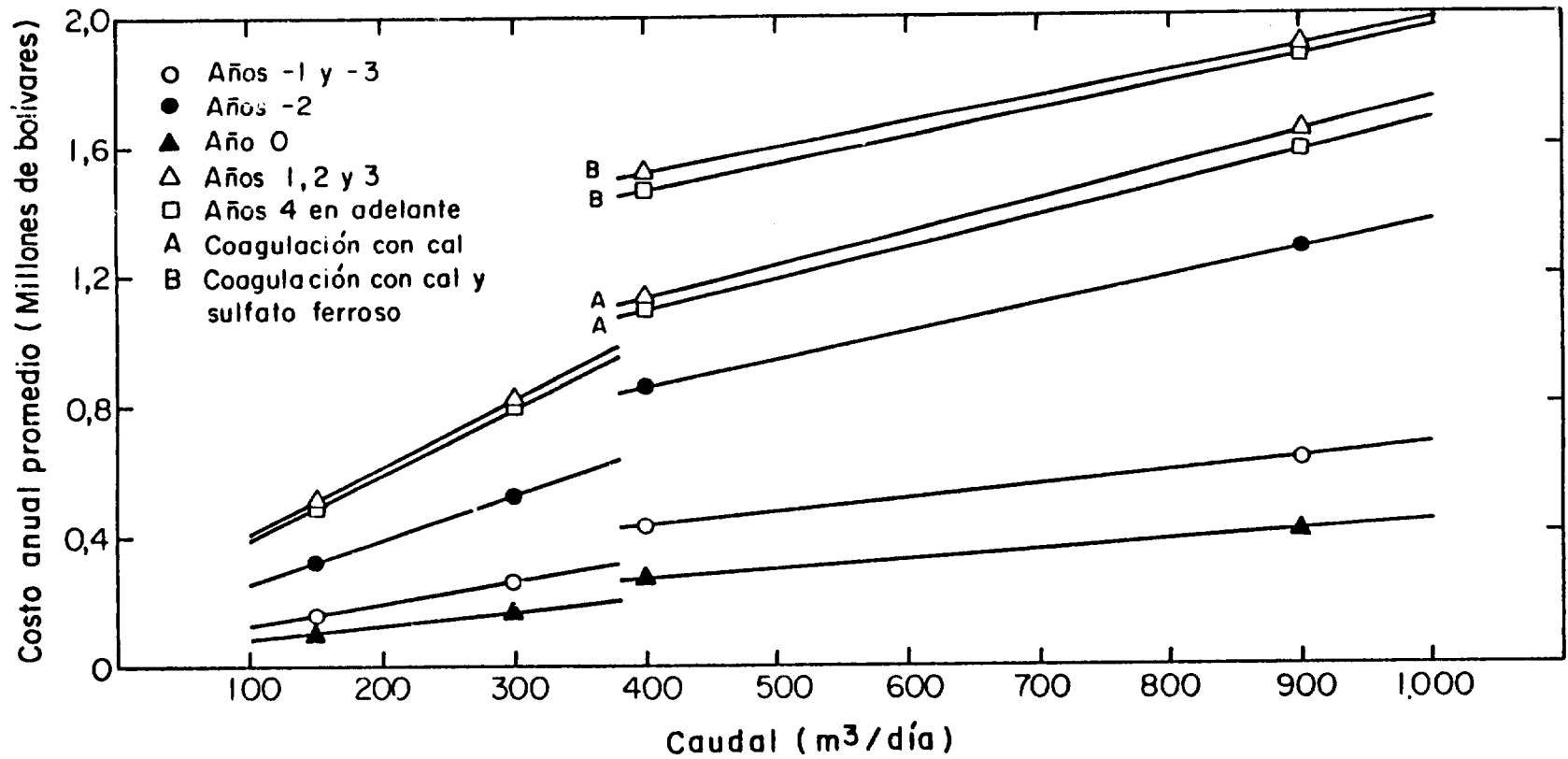
(Inversión total (Millones de bolívares))

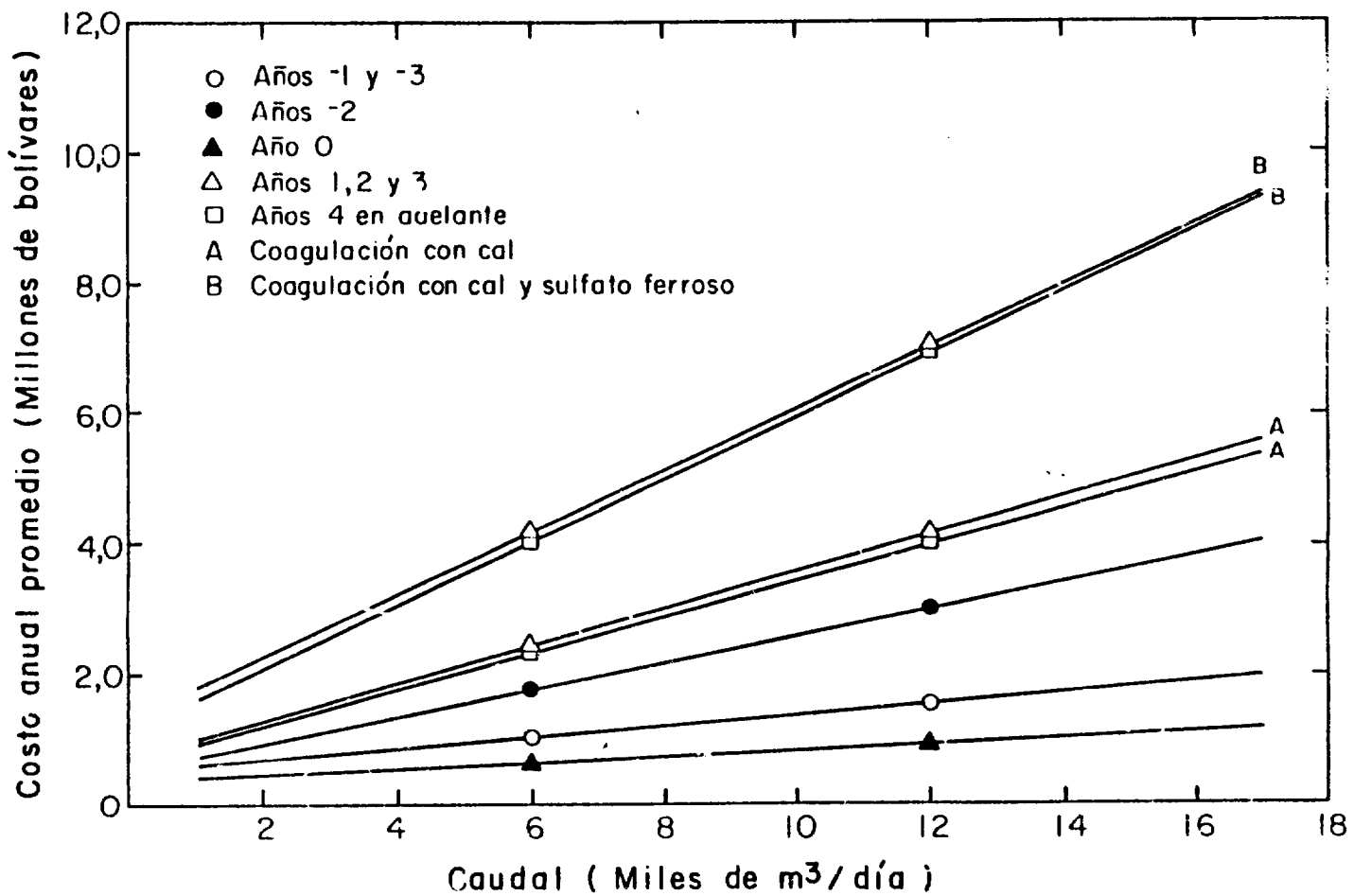


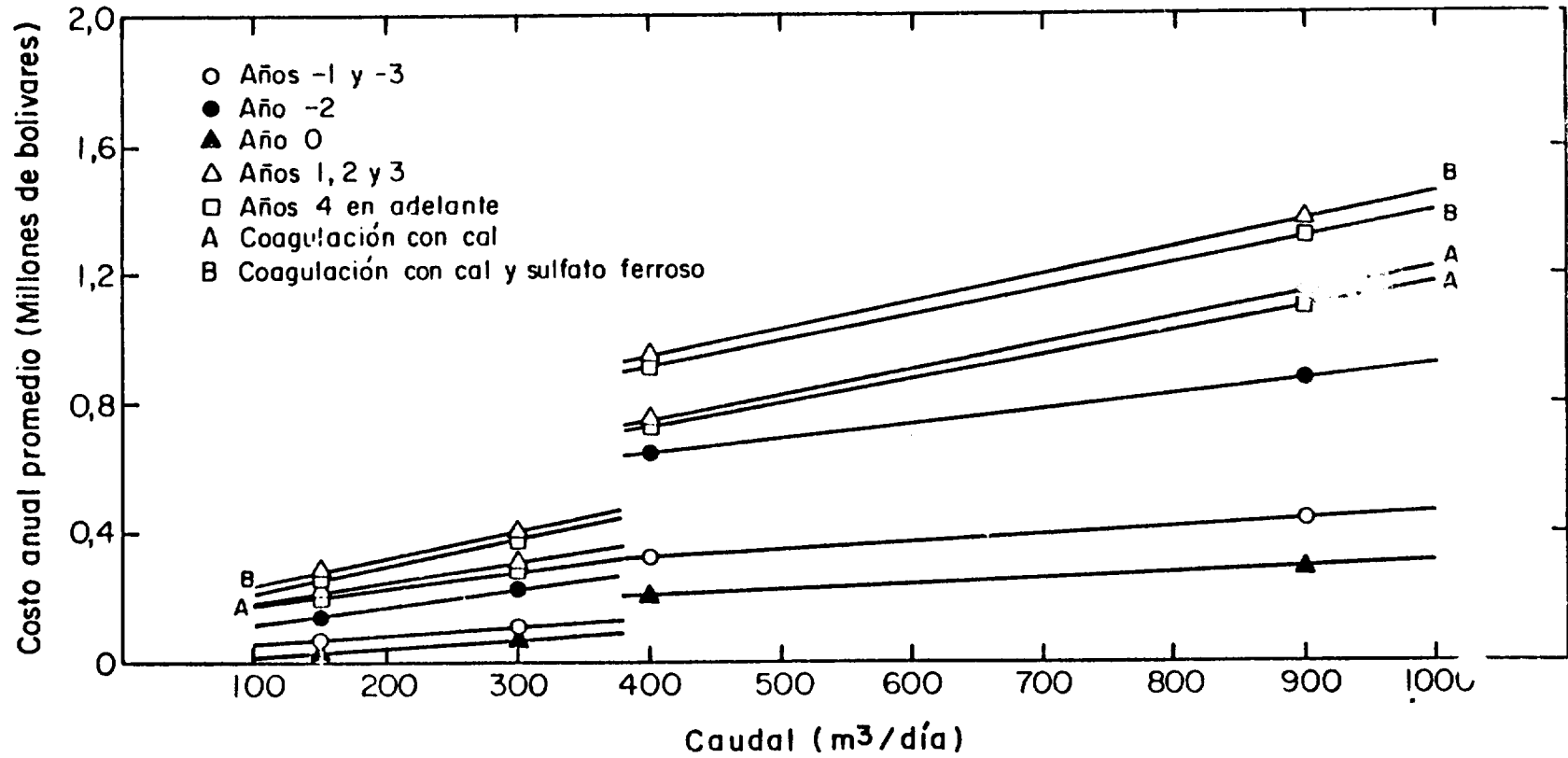


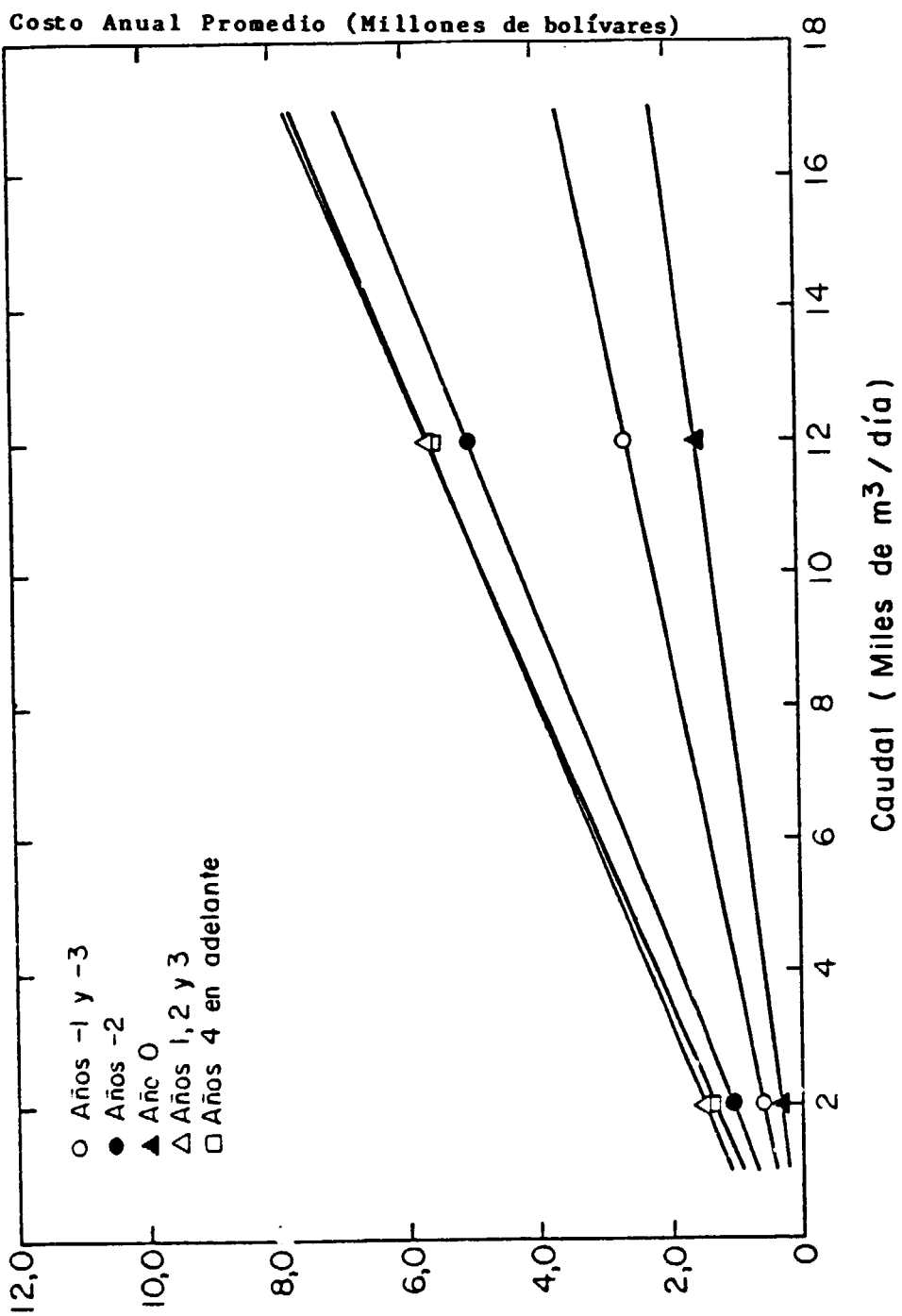


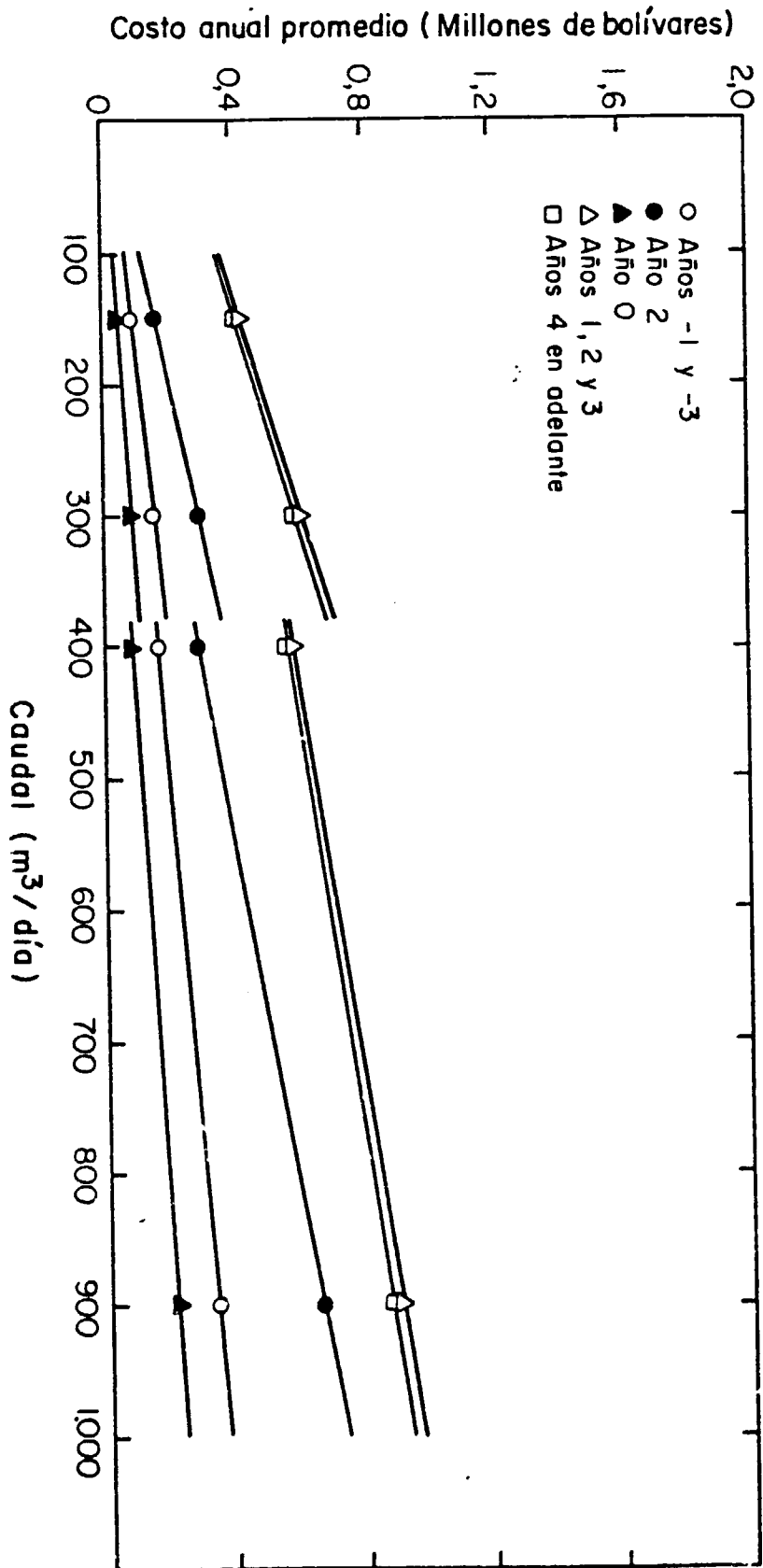


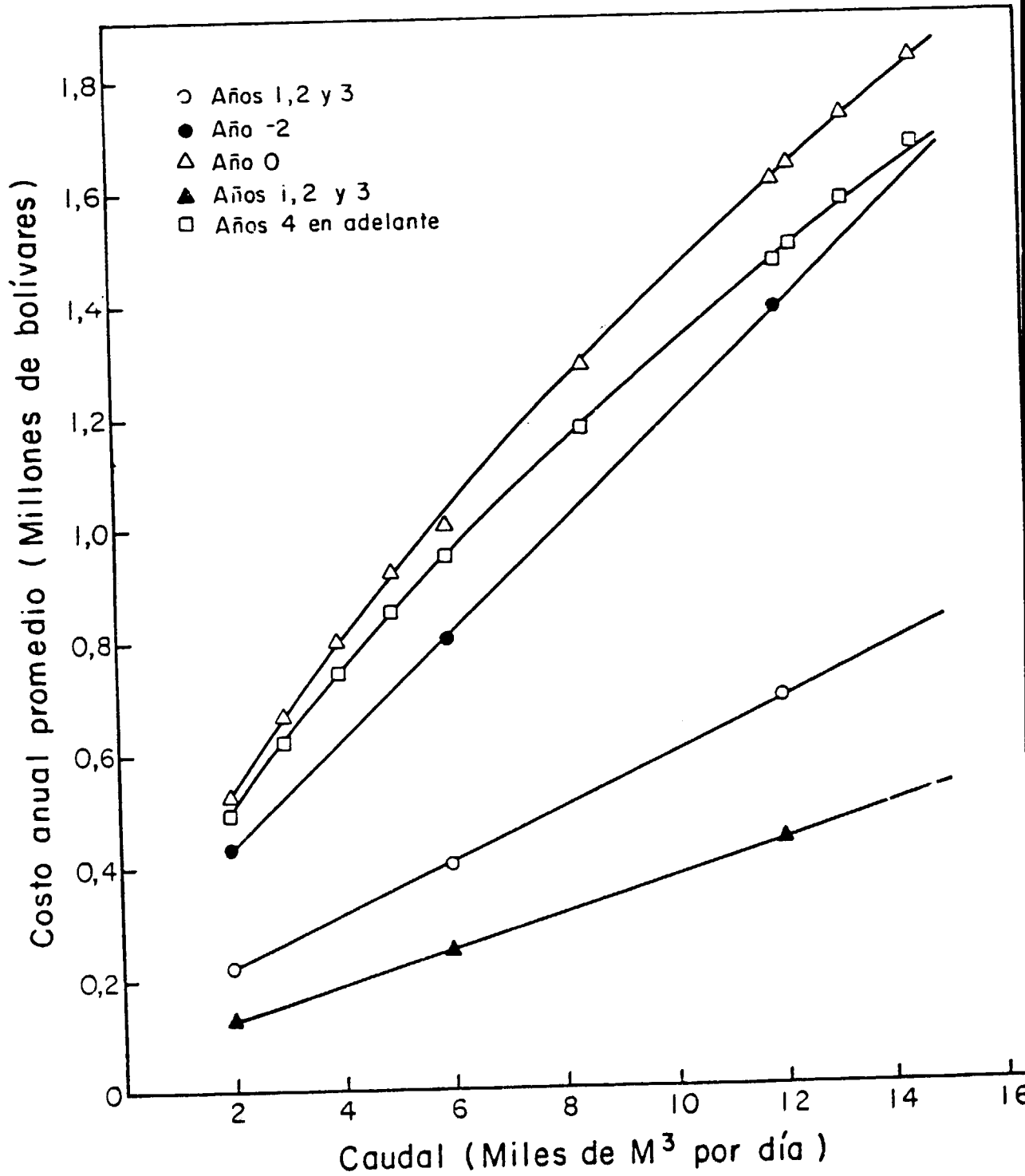




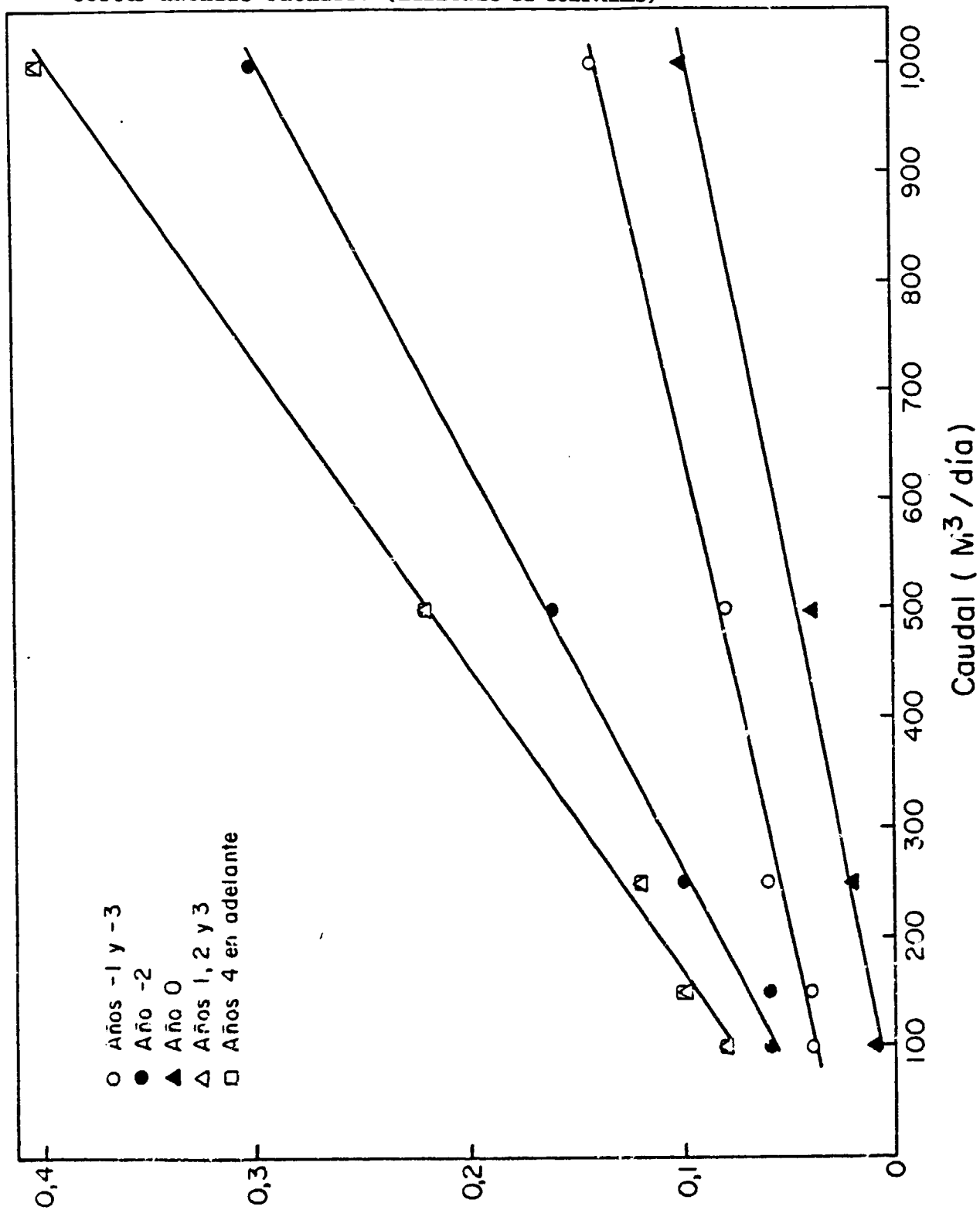


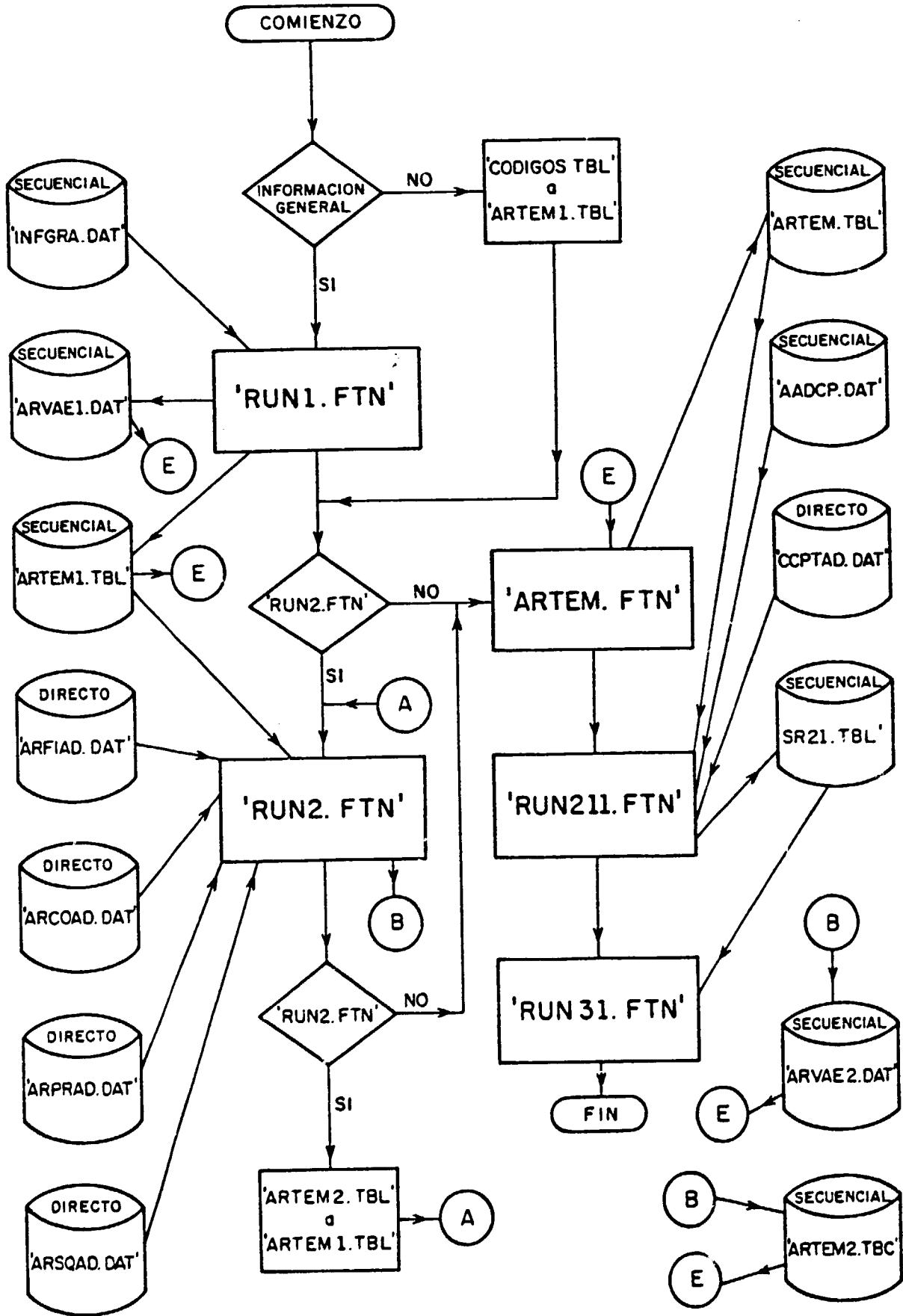






COSTOS ANUALES PROMEDIO (MILLONES DE BOLIVARES)





REFERENCES

ACTA CIENTIFICA VENEZOLANA 36: 81-89

EVALUACION DEL POTENCIAL CONTAMINANTE DE
LA INDUSTRIA TEXTIL VENEZOLANA EN LOS CUERPOS DE
AGUA RECEPTORES

by

Chanel Ishizaki, Loreto Donoso
Mariela Hermosos y Alicia Guitián
Centro de Ingeniería y Computación
IVIC
Apartado 1827, Caracas, Venezuela

ANALISIS DEL IMPACTO ECONOMICO Y SOCIAL
QUE RESULTARIA DE LA APLICACION DE NORMAS
DE EFLUENTES EN LA INDUSTRIA TEXTIL VENEZOLANA

Chanel Ishizaki, Loreto Donoso y Alicia Guitián

R E S U M E N

En este trabajo se presenta la metodología desarrollada para la selección de los sistemas de tratamiento requeridos para que los residuos líquidos generados por las industrias de una determinada actividad industrial cumplan con una norma de calidad impuesta.

La metodología también incluye el análisis de costos involucrados y la evaluación del impacto económico.

La metodología desarrollada se aplicó a la industria textil venezolana pero puede ser aplicada con ligeras variantes a cualquier otra actividad económica que genere residuos líquidos contaminantes.

La conclusión general más importante del estudio es que las industrias deben ajustar sus prácticas internas de uso de agua y sustancias químicas a los efectos de minimizar sus impactos contaminantes antes de seleccionar sus sistemas de tratamiento. El impacto tanto económico como social de la implementación de normas de efluentes se ve altamente disminuido si las características de los efluentes se ajustan a las reportadas en la literatura para industrias afines.

A B S T R A C T

In this work the methodology developed for the selection of wastewater treatment systems, required by the industries of a given industrial economic activity to comply with a established quality standard is outlined.

The methodology also includes the analisis of costs as well as the economic impact involved.

The developed methodology was applied to the Venezuelan Textile Industry, but it can be applied to other industrial activities which generate contaminating wastewaters with small modifications.

The most important general conclusion is that the industries must adjust their internal practices regarding the usage of water and chemicals in order to minimize their contaminant loads before selecting the suitable treatment systems for their wastewaters. The economic as well as social impact produced by the implementation of effluent standards is greatly reduced if the characteristics of the effluents are similar to the expected ones for similar types of industries reported in the literature.

Con la formulación de la Ley Orgánica del Ambiente el 16 de junio de 1976, surge en Venezuela el primer intento de unificar los criterios existentes hasta ese momento en cuanto a conservación, defensa y mejoramiento del ambiente. Los basamentos administrativos para la implementación de la mencionada ley surgen con la creación del Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables (MARNR) en abril de 1977. Dentro de los programas prioritarios del MARNR y en las acciones legales contempladas, el recurso agua juega un papel de primordial importancia.

La conservación y/o mejoramiento de la calidad de los recursos hídricos de una región o país lleva involucrada una serie de acciones de control de la calidad de los desechos líquidos provenientes de todas las actividades que de alguna forma pudieran incidir en la calidad de los cuerpos de agua en consideración.

En términos generales se puede decir que existen dos tendencias bien establecidas en cuanto a las reglamentaciones para el establecimiento de normas de efluentes, a saber:

1. Reglamentaciones de carácter regional, en las cuales se le da primordial importancia al cuerpo de agua receptor independientemente de la fuente y
2. Reglamentaciones por tipo de fuente las cuales en su fase primaria no toman en cuenta el cuerpo de agua receptor, teniéndose este en cuenta para reglamenta

ciones secundarias más exigentes cuando lo amerite el caso.

La experiencia de otros países en tal sentido ha demostrado que se pueden cometer errores considerables si se sigue la tendencia primera ya que los impactos socio-económicos sobre diferentes actividades económicas de un país pueden ser considerables y es indispensable, por lo tanto, tener en cuenta estos aspectos.

La tendencia segunda toma en consideración todos los aspectos técnicos, sociales y económicos haciendo un estudio pormenorizado sobre el impacto que diferentes grados de exigencia en cuanto al control de la calidad de efluentes puede tener en cada actividad económica de un país.

El estudio tiene como objetivo principal el establecer una metodología que permita abordar la problemática de control de la polución siguiendo la segunda tendencia pues consideramos que la misma es el camino más racional a seguir, principalmente en países en pleno desarrollo como Venezuela.

En el presente trabajo se ha desarrollado una metodología que permite seleccionar el (los) sistema(s) de tratamiento de efluentes residuales para las industrias de una determinada actividad económica que se desee controlar. Esta selección es hecha a partir de las características de los efluentes. Una vez seleccionados los tratamientos posibles se procede a la evaluación del impacto socio-económico que produciría la implementación de los diferentes sistemas de trata-

miento requeridos sobre la actividad económica en estudio en términos generales y sobre cada industria en particular.

En la Figura 1 se muestra el sistema de computación desarrollado, el cual fue codificado en FORTRAN IV-PLUS y ejecutado en una computadora PDP-1145.

Los resultados del sistema permiten obtener las tendencias porcentuales de la actividad a implementar uno u otro proceso de tratamiento de efluentes y qué niveles de depuración son posibles de exigir considerando las variables económicas.

La construcción de una planta de tratamiento tiene dos pre-requisitos: capacidad económica y terreno disponible en la industria; por lo tanto, es pertinente evaluar las tendencias porcentuales de la actividad económica cuando se poseen ambas condiciones o se carece de la primera o la segunda a nivel regional o nacional. Una dada capacidad económica en un porcentaje de industrias determina la necesidad o no de una subvención estatal programada para cumplir con la Ley Ambiental de Control. La disponibilidad o no de terreno indica qué necesidad existe de trasladar o no las industrias, y considerando la cantidad de obreros y empleados ocupados se puede deducir el impacto a nivel socio-económico de la exigencia de depuración de las aguas residuales. El análisis a nivel regional o nacional ayuda a sectorizar este problema.

La metodología desarrollada se ejemplifica con un estudio concreto: la industria textil venezolana, pero puede ser aplicada con pequeñas variantes a cualquier tipo de actividad económica poluente.

METODOLOGIA

Selección de los Procesos de Tratamiento

La selección de los procesos de tratamiento se implementa en el programa 'Selec.FTN' que forma parte del sistema de computación desarrollado en este trabajo (Figura 1) y el esquema de selección se presenta en la Figura 2.

En este trabajo se establecieron cuatro alternativas de sistemas de tratamiento a saber: a) Sistema de tratamiento N° 1 que incluye: tratamiento primario (tamizado primario, igualación, neutralización y sedimentación primaria), tratamiento secundario (tratamiento físico-químico y oxidación biológica) y tratamiento de los lodos residuales; b) Sistema de tratamiento N° 2 que incluye: tratamiento primario, tratamiento secundario físico-químico y tratamiento de los lodos residuales; c) Sistema de tratamiento N° 3 que incluye: tratamiento primario, tratamiento secundario de oxidación biológica; y d) tratamiento N° 4 que consiste solamente de tratamiento primario.

Los criterios utilizados en la selección de los sistemas de tratamiento de efluentes fueron los siguientes: características del efluente a tratar, niveles de exigencia de calidad del efluente y eficiencia del sistema de tratamiento. El primer paso para proponer un tipo de sistema de tratamiento de efluentes es caracterizar el mismo en cuanto a los parámetros más relevantes y característicos para el tipo de actividad económica que se esté estudiando. Estos parámetros se subdividieron en dos grupos generales: 1) Parámetros contaminantes biodegradables y 2) Parámetros contaminantes tóxicos.

La concentración de parámetros tóxicos juega un papel muy importante en la selección de los sistemas. Tal como se observa en la Figura 2 si la concentración de alguno de los tóxicos es superior o inferior a la concentración establecida en la norma de calidad del efluente se sigue un camino u otro. Por otra parte la concentración de tóxicos también es comparada con la concentración límite vital, la cual representa la máxima concentración permisible que no interfiere con el desarrollo de los microorganismos en un tratamiento biológico.

En el desarrollo de este trabajo los niveles de exigencia de calidad del efluente se establecieron como cargas de contaminantes en kg por 1.000kg de producción para las diversas categorías de la industria textil obtenibles cuando se utiliza para el tratamiento la mejor tecnología practicable utilizable ("Best Practicable Technology" BPT) la cual representa el nivel mínimo de exigencia en los E.E. U.U. Estas normas se muestran en la Tabla 1.

En las Tablas 2 y 3 se presentan los porcentajes de remoción alcanzables mediante la utilización de los diferentes sistemas de tratamiento alternativos utilizados en este estudio.

Para la selección del proceso se determinan los porcentajes de reducción necesarios para que las cargas de cada contaminante cumplan con las normas de calidad preestablecidas (Tabla 1), a partir de las cargas reales para cada industria. Estos porcentajes de reducción necesarios son luego comparados con los límites posibles de cada sistema de tratamiento disponible (Tablas 2 y 3). Este proceso se

esquematiza en la Figura 2, y es implementado en el programa de computación 'Selec.FTN'.

La información necesaria para la ejecución del programa 'Selec.FTN' se almacena en tres archivos, dos de acceso directo; 'INFAD.DAT' y 'EPA.DAT' y uno secuencial; 'SR21.TBL'. En el 'INFAD.DAT' se almacena la información general de las industrias (producción, caudal, personal empleado, etc.) y en el 'EPA.DAT' se almacenan los valores límites aceptables para cada parámetro contaminante de acuerdo a la norma de calidad de efluentes escogida para realizar la selección del sistema de tratamiento (Tabla 1). Finalmente en el archivo 'SR21.FTN' están almacenadas las cargas poluentes de cada industria.

La obtención de los datos que conforman los archivos 'INFAD.DAT' y 'SR21.FTN' forma parte de otro trabajo (Ishizaki, et al., en prensa (a)).

La información generada se almacena en dos archivos secuenciales; el 'IPSE.TBL' archiva los procesos seleccionados para cada industria, a los cuales se desea evaluar su impacto económico en los pasos siguientes del sistema y el 'IPCL.TBL' archiva las industrias que necesitan transformaciones dentro de la planta por presentar consumos de agua excesivos con respecto a los promedios usuales para el tipo de industria al cual pertenecen.

Evaluación del Impacto Económico

El impacto económico sobre una industria provocado por la construcción de una planta de tratamiento de efluentes residuales se

deduce de los parámetros financieros calculados para esa inversión. Los pasos seguidos para la obtención de los parámetros financieros son los siguientes: evaluación de la inversión total, evaluación de los costos operacionales anuales y evaluación de los parámetros financieros.

La inversión total de capital se evalúa utilizando el programa 'COST01.FTN' del sistema presentado en la Figura 1. Este programa se construyó utilizando ecuaciones en función del caudal, datos obtenidos de estudios de evaluación económica de proyectos nacionales (Hibjan, 1978), e información de proveedores nacionales (Ishizaki, et al., en prensa, (b)).

Para darle una mayor flexibilidad al programa, la información antes mencionada, la cual puede variar en las diferentes ejecuciones del mismo, es almacenada en un archivo secuencial independiente: 'SUMI.DAT'.

La información generada por el programa 'COST01.FTN', a saber: costo total de los equipos para cada proceso, costos directos, costos indirectos, costo total de la planta, inversión total depreciable, costo del terreno, capital de trabajo e inversión total es almacenada en el archivo secuencial 'COST01.TBL'.

Una vez conocida la inversión total de capital se define el econograma de inversiones, a saber: el tiempo de construcción, la forma de distribución de la inversión inicial y el tiempo de operación (vida útil de la planta). Definidos estos puntos previos se evalúan los costos de operación anual que incluyen: costo de proce

samiento, costo de desarrollo, gastos fijos, gastos administrativos, gastos financieros e intereses preoperacionales, cada uno de estos renglones se calculan para cada año de vida útil de la planta de tratamiento. El costo de operación de la planta de tratamiento se evalúa mediante el programa 'COSTO2.FTN' (Ishizaki, et al., en prensa, (b)). Este programa se construyó en base a modelos de costo de suplementos y materiales para cada proceso en función del caudal del efluente a tratar. El costo de la mano de obra directa, el costo de mantenimiento, el costo de supervisión y el costo de mano de obra indirecta se calculan a partir del número de horas-hombre necesarias por año en función del caudal y a partir de los costos de las horas-hombre, los cuales son una variable que se asigna en el momento de ejecución del programa.

Los años de vida útil de la planta de tratamiento que se utilizan para evaluar los costos operacionales son una variable a ser asignada por el usuario.

El programa 'COSTO2.FTN' proporciona la siguiente información: cantidad de personal, obreros y empleados necesarios para el funcionamiento óptimo de la planta, depreciación, intereses pre-operacionales y costos de operación anual para cada año de vida útil. Esta información es almacenada en un archivo secuencial: 'COSTO2.TBL'.

Una vez obtenida la inversión total y los costos de operación anuales se procede a la evaluación de los parámetros financieros.

El cálculo de los parámetros financieros se realiza a partir de la evaluación del flujo de caja para cada uno de los años de vi-

da útil contemplados para la planta de tratamiento. Para el flujo de caja se considera como capital a ser invertido en la planta de tratamiento un porcentaje del beneficio neto anual. Este porcentaje es una variable en nuestro modelo. Los parámetros a ser evaluados son: rentabilidad de la inversión total, tiempo de recuperación de la inversión total, rentabilidad de la inversión total depreciable, tiempo de recuperación de la inversión total depreciable y tasa interna de retorno.

Para realizar el flujo efectivo de caja se necesita el beneficio neto anual de cada industria. Este parámetro es muy difícil de obtener y por lo tanto en este estudio fue calculado a partir del beneficio bruto luego de deducir el impuesto sobre la renta. El beneficio bruto fue calculado indirectamente a partir de: la producción anual de cada industria (Ishizaki, et al., 1981), el costo de la producción de toda la actividad económica en cuestión, el índice de Beneficio Bruto por producción y el número total de industrias dentro de la actividad (Ministerio de Fomento, 1977).

La evaluación del flujo efectivo de caja y de los parámetros económicos ya mencionados se realiza mediante el programa 'FINAN. FTN' (Ishizaki, et al., en prensa, (b)) del sistema de la Figura 1. Las restricciones impuestas para el cálculo del flujo de caja fueron: producción de la industria constante, variación del índice de beneficios brutos depreciables y costo de producción variable en el tiempo.

Finalmente, el programa 'SALIDA.FTN' ejecuta la entrega de la información global generada por el sistema.

Esta información incluye la inversión total, el personal necesario y los parámetros financieros para cada industria y para cada sistema de tratamiento seleccionado.

RESULTADOS Y DISCUSION

Como se indicó anteriormente la metodología desarrollada en este estudio se aplicó a la industria textil venezolana, cuyas características generales y potencial contaminante han sido presentadas en otro trabajo (Ishizaki, et al., en prensa, (a)). En ese estudio se procedió a la preselección de industrias dentro de la categoría hilado, tejido y acabado de textiles, y dentro de esta categoría aquellas que generaban residuos líquidos.

Una de las características de la Industria Textil en general y de la nacional en particular es la diversidad y variabilidad en la cantidad de fibras procesadas. Por lo tanto en el estudio antes mencionado (Ishizaki et al., en prensa, (a)) se dividieron las industrias en cinco tipos de acuerdo a las fibras que procesan en mayor proporción. Se han considerado industrias tipo 1 aquellas que procesan más del 70% de fibras de algodón, industrias tipo 2 aquellas que procesan más del 80% de fibras manufacturadas, las cuales se han subdividido en tipo 2A las que fabrican telas, 2B telas tejidas, 2C alfombras y 2D hilos, industrias tipo 3 las que procesan fibras de algodón y manufacturadas en una proporción menor a la establecida para los tipos 1 y 2, industrias tipo 4 las que

procesan cualquier porcentaje de fibras de lana y manufacturadas e industrias tipo 5 como una clase especial de las tipo 3 donde se incluye además algún porcentaje de fibra de lana. Esta misma clasificación es la que se ha seguido en este estudio.

Selección de Procesos de Tratamiento

Tal como se indicó en la metodología, la selección de los sistemas de tratamiento requeridos se hace en función de la carga contaminante de cada industria para cada parámetro, y dado que la carga se calcula a partir de la concentración del contaminante y la cantidad de agua utilizada, esta última juega un papel primordial en la selección.

Ishizaki et al., en prensa, (a), indicaron que existe un gran número de industrias (53%) cuyos consumos de agua son excesivos con respecto a los reportados en la literatura. En el mismo trabajo se recomendaba que estas industrias no realizaran estudios de anteproyectos hasta tanto no ajustasen sus procesos para reducir el consumo de agua y concentraciones de contaminantes dentro de los rangos encontrados en industrias afines.

A estas industrias se les aplicó el sistema de selección teniendo en cuenta sus concentraciones y caudales reales y también considerando las concentraciones y caudales que teóricamente deberían de tener.

En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos aplicando el esquema de selección de sistemas de tratamiento, discriminando de la forma que se indicó anteriormente. Se observa que un 20% del

total de las industrias estudiadas no requieren ningun tipo de tratamiento para cumplir con las normas de calidad impuestas (Tabla 1), asimismo se observa una disminución sustancial, de 5,3 a 10%, de industrias que requieren el tratamiento más completo (Sistema 1), cuando en lugar de utilizar los datos reales de las industrias que se encuentran fuera del rango, se utilizan las concentraciones y caudales teóricos. Esto demuestra una vez más la importancia que tiene efectuar estudios previos y las modificaciones internas pertinentes antes de proceder a la elaboración de anteproyectos de sistemas de tratamiento para efluentes.

Evaluación del Impacto Económico y Social

Los parámetros financieros en toda evaluación económica constituyen los indicadores de la factibilidad de realizar o no el proyecto en estudio. En este caso específico, dado que la evaluación económica no es sobre una inversión con fines lucrativos, se ha acotado la tasa interna de retorno entre los valores mínimos. Por lo tanto los valores de inversión total y costo operacional promedio de los distintos sistemas de tratamiento presentan una tasa interna de retorno que fluctúa entre 15 y 25% que representa el rango en el cual se puede instalar y operar una planta de tratamiento de efluentes sin que esta sea onerosa para la industria. La inversión total basada en los costos de los equipos en el mercado nacional y en función del caudal a tratar fue calculada para los sistemas de tratamiento en estudio (Ishizaki, et al., en prensa, (b)). Como era de esperar dada la eficiencia de los diferentes sistemas de tratamiento, el sistema de tratamiento 1 es el que presenta mayor

inversión total y el 4 el menos costoso. Los sistemas 2 y 3 presentan una inversión de capital muy semejante a caudales menores de $3.500\text{m}^3/\text{día}$, siendo ligeramente mayor para el sistema 2. Para los costos operacionales también el sistema 1 es el más costoso y el 4 el de menores costos operacionales (Ishizaki, et al., en prensa, (b)).

En el análisis económico que se hizo en el estudio se ha considerado un período de vida útil de los sistemas de tratamiento de 15 años y el cronograma de inversiones en base a 3 años pre-operacionales, y se calcularon los costos anuales promedio de instalación y operación para cada uno de los sistemas en función del caudal a tratar (Ishizaki, et al., en prensa, (b)). Para todos los sistemas estudiados el año que presenta menor costo anual es el año cero, dado que en este año el único desembolso de dinero es el correspondiente al del capital de trabajo, luego viene el costo correspondiente al año -1, el cual es equivalente al año -3 y le sigue el año -2. Los costos anuales más elevados para instalar y operar cualquiera de los sistemas estudiados son los correspondientes a los tres primeros años operacionales cuyo costo está ligeramente por encima del resto de los años operacionales.

En el análisis del impacto de la implementación de medidas de control de la contaminación del agua para los efluentes de la industria textil venezolana, se tuvieron en cuenta tanto los aspectos económicos como sociales.

1. Industrias sin Terreno Disponible para la
Construcción de Planta de Tratamiento

Se consideró en primera instancia el impacto sobre aquellas industrias que requieren de un sistema de tratamiento pero no disponen de un terreno para su instalación. Los resultados indican que el Distrito Federal, como era de esperar, es la región que presenta mayor carencia de terreno disponible. Dado que para poder cumplir con una exigencia de tratamiento de efluentes para las industrias sin terreno, cabe la posibilidad que estas industrias puedan conectarse a un sistema de tratamiento de aguas domésticas administrado por el estado, pagando por el servicio, en tal sentido se analizó de acuerdo al tipo de efluentes esta posibilidad. Los resultados indican que de todas las industrias que no poseen terreno y necesitan de sistemas de tratamiento, 14 industrias en total (47%), 6 no pueden conectarse a un sistema de tratamiento de aguas domésticas por tener sus efluentes un contenido de sustancias tóxicas muy alto, estas constituyen el 43% del total de industrias que necesitan sistema de tratamiento y no poseen terreno. La distribución es la siguiente: 2 en el Distrito Federal, 1 en el Estado Miranda, 2 en el Estado Aragua y 1 en el Estado Carabobo. En caso que se aplicasen las medidas de control estas industrias necesitarían ser reubicadas lo que conlleva además del impacto económico a un impacto social sobre el personal que labora en estas industrias.

El caso extremo lo presentan aquellas industrias que además de no poseer terreno para la construcción de una planta de tratamiento tampoco podrían conectarse a un sistema de tratamiento de aguas

residuales domésticas. El número total de personas (obreros y empleados) que laboran en estas industrias es de 4.551. Si se consideran todas las industrias que no disponen de terreno (14 en total) el número de personas se eleva a 7.149.

2. Industrias con Uso Excesivo de Agua en Sus Procesos

Para poder analizar el impacto económico de la implementación de medidas de control se hace necesario en primera instancia resaltar hasta que punto resulta imprescindible que aquellas industrias con uso excesivo de agua revisen sus procesos antes de abocarse a estudios de anteproyecto.

Consideremos en primera instancia las industrias a las cuales se le ha analizado su problemática en el aparte anterior. Este análisis se hizo utilizando los caudales y concentraciones reales para las industrias en el sistema de selección de procesos. Si en lugar de utilizar los datos reales se utilizan los datos que deberían tener de acuerdo a lo reportado en la literatura, se encuentra que solo una industria, y no 6, no podría conectarse a un sistema de tratamiento cloacal y el número de personas afectadas se reduce a 311, en lugar de 4.551.

Utilizando el programa de selección y el análisis económico se calculó el porcentaje promedio de la ganancia que necesita invertir anualmente cada una de las industrias estudiadas para instalar y operar cada uno de los sistemas de tratamiento seleccionados, a) considerando sus caudales y concentraciones reales y b) considerando los caudales y concentraciones teóricas. En la Tabla 5 se pre-

sentan los resultados obtenidos los cuales evidencian una vez más la importancia que tiene hacer primero los ajustes internos en la propia industria antes de avocarse a la selección de los sistemas de tratamiento requeridos.

3. Análisis Global del Impacto Económico

En el cálculo de costos se utilizaron ecuaciones para las cuales los datos en unos casos estaban en dólares y en otros en bolívares. Los datos en dólares fueron convertidos a bolívares utilizando un cambio de Bs. 4,30 por dólar. De esta forma todo el análisis del impacto económico se hizo en bolívares.

Partiendo de la base de que es imperativo que las industrias con uso excesivo de agua y de sustancias químicas deben ajustarlos, el análisis global del impacto económico se realizó utilizando para estas industrias los caudales y concentraciones teóricas que deberían tener de acuerdo a sus producciones medias y tipo de fibras procesadas. En la Tabla 5, se presentan los datos obtenidos referente a los porcentajes de ganancia a invertir necesarios para que las diferentes industrias puedan implementar los sistemas de tratamiento por ellas requeridos, siempre que sus caudales y concentraciones de contaminantes se ajusten a lo esperado para cada tipo de industria en cuestión.

Paralelamente a este análisis se procedió a estudiar cuales serían los requerimientos de porcentajes de ganancia a invertir si se implementara para todas las industrias estudiadas el sistema más simple de tratamiento (Nº 4). El resultado indica que todas las industrias podrían implementar este sistema con porcentajes de ganancia

cia a invertir por debajo de 10%. Este resultado nos indica que por lo menos el sistema N° 4 podría ser solicitado de implementar sin que ello conlleve a un impacto económico demasiado oneroso para las industrias y solucionaría por lo menos en parte el impacto contaminante que las industrias producen en los cuerpos de agua, receptores, que para la industria textil en particular son el Lago de Valencia y el Río Guaire.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La primera conclusión importante del trabajo es que, como era de esperar, existen cambios importantes en los requerimientos de sistemas de tratamiento si en lugar de los datos reales de los caudales y concentraciones de contaminantes de las industrias estudiadas se utilizan los caudales y concentraciones de contaminantes que deberían de tener de acuerdo al tipo de fibras que procesan (Tabla 4).

De esta conclusión surge la recomendación principal en cuanto que las industrias deberían ajustar sus prácticas internas de uso de agua y sustancias químicas a los efectos de minimizar su impacto contaminante antes de proceder a la selección de los sistemas de tratamiento para sus efluentes.

El impacto tanto económico como social de la implementación de normas de efluentes se ve altamente disminuido si se parte de la base del cumplimiento de la recomendación anterior (Tabla 5).

REFERENCIAS

- Hibjan, G.A. (1978), "Estudio Preliminar de la Disposición de las Aguas Servidas en la Zona Industrial de Matanzas", Informe Final, Caracas.
- Ishizaki, Ch.; L. Donoso; A. Guitián y M. Hermoso (1981), "Análisis Integral del Efecto de Normas de Efluentes en la Industria Textil Venezolana", RI-C81-21, IVIC, Caracas.
- Ishizaki, Ch.; L. Donoso; M. Hermoso y A. Guitián (en prensa (a)), "Evaluación del Potencial Contaminante de la Industria Textil Venezolana en los Cuerpos de Agua Receptores", Acta Científica Venezolana, Caracas.
- Ishizaki, Ch.; A. Guitián y L. Donoso (en prensa (b)), "Análisis de Costos de Sistemas de Tratamiento para Aguas Residuales Industriales", Acta Científica Venezolana, Caracas.
- Ministerio de Fomento (1977), "Encuesta Industrial", Dirección General de Estadísticas y Censos Nacionales, Caracas.
- Office of the Federal Register National Archives and Records Service, General Services Administration, (1975), "Code of Regulations Nº 40, Protection of Environment", 1 July 1975, U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- United States Environmental Protection Agency, (1978), "Environmental Pollution Control. Textile Processing Industry". EPA-625/7-78-002, Environmental Research Information Center, Technology Transfer, U.S. Government Printing Office, Washington D.C.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Ingeniería Ambiental del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (I.V.I.C.), con un financiamiento parcial del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT), sin cuyo valioso aporte no hubiese sido posible su realización.

Se agradece la colaboración prestada por la oficina de Catastro Industrial del Ministerio de Fomento por haber facilitado los listados vigentes de las industrias.

Se agradece en forma especial la colaboración prestada por las industrias textiles que suministraron la información y sobre todo aquellas que nos permitieron muestrear y analizar sus efluentes.

A los integrantes del Servicio de Computación del I.V.I.C. nuestro agradecimiento por toda la colaboración prestada durante la ejecución de este trabajo.

Se agradece especialmente a la Lic. Jenny Antonetti por su asesorfa en el diseño del sistema de computación.

TABLA 1

CARGAS OBTENIBLES PARA EFLUENTES DE LAS DIVERSAS CATEGORIAS DE LA INDUSTRIA TEXTIL
 CUANDO SE UTILIZA PARA EL TRATAMIENTO LA MEJOR TECNOLOGIA PRACTICABLE UTILIZABLE
 ("BEST PRACTICABLE TECHNOLOGY") (BPT) *

Características del Efuate	Carga (kg/1.000kg Pr)							
	Fábricas de Telas Acabadas		Fábrica de Tejidos Acabados		Fábrica de Alfombras		Fábrica de Hilos	
	max/día	Promedio 30 días	max/día	Promedio 30 días	max/día	Promedio 30 días	max/día	Promedio 30 días
DBO	6,6	3,3	5,0	2,5	7,8	3,9	6,8	3,4
SS	17,8	8,9	21,8	10,9	11,0	5,5	17,4	8,7
DQO	60,0	30,0	60,0	30,0	70,2	35,1	84,6	42,3
Cromo Total	0,10	0,05	0,10	0,05	0,04	0,02	0,12	0,06
Fenoles	0,10	0,05	0,10	0,05	0,04	0,02	0,12	0,06
Sulfuros	0,20	0,10	0,20	0,10	0,08	0,04	0,24	0,12
pH	6,0-9,0		6,0-9,0		6,0-9,0		6,0-9,0	

1
-
067

(*) Office of the Federal Register, 1975.

DBO: Demanda Bioquímica de Oxígeno.

SS: Sólidos Suspendidos.

DQO: Demanda Química de Oxígeno.

TABLA 2

PORCENTAJES DE REMOCION DE CONTAMINANTES PARA CADA
PROCESO DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO MAS COMPLEJO
(SISTEMA 1) *

Proceso	% de Remoción Promedio			
	<u>DBO</u>	<u>DQO</u>	<u>SS</u>	<u>Color</u>
Tamizado	2,5	---	13,0	---
Igualación	10,0	---	---	---
Coagulación Química	55,0	55,0	60,0	35,0
Lodos Activados	80,0	50,0	90,0	(**)
%Total de Remoción	92,0	78,0	97,0	35,0

(*) U.S. Environmental Protection Agency, 1978

(**) Respuesta errática de los lodos activados frente
a la remoción del color.

DBO: Demanda Bioquímica de Oxígeno.

DQO: Demanda Química de Oxígeno.

SS: Sólidos Suspendidos.

TABLA 3

PORCENTAJES DE REMOCION TOTALES PARA LOS SISTEMAS MAS
SIMPLES (SISTEMAS 2, 3 Y 4) *

<u>Sistema</u>	<u>% de Remoción</u>			
	<u>DBO</u>	<u>DQO</u>	<u>SS</u>	<u>Color</u>
2	60,5	55,0	65,2	35
3	82,5	50,0	92,0	---
4	12,3	---	13,0	---

(*) U.S. Environmental Protection Agency, 1978.

DBO: Demanda Bioquímica de Oxígeno.

DQO: Demanda Química de Oxígeno.

SS: Sólidos Suspendidos.

TABLA 4

SISTEMAS DE TRATAMIENTO REQUERIDOS POR
LAS INDUSTRIAS TEXTILES ESTUDIADAS (30) PARA
CUMPLIR CON LA NORMA DE CALIDAD DE EFLUENTES IMPUESTA

Sistema	% de Industrias	
	(a)	(b)
1	53,3	10,0
2	13,3	13,3
3	7,3	56,7
4	-	-
No requieren tratamiento	20,0	20,0

(a) Considerando todas las industrias con sus concentraciones y caudales reales.

(b) Considerando concentraciones y caudales teóricos para las industrias con concentraciones y caudales por encima del teórico.

TABLA 5

PORCENTAJES DE GANANCIA ANUAL A INVERTIR POR LAS INDUSTRIAS
PARA CUMPLIR CON LAS NORMAS DE EFLUENTES PROPUESTAS

Rango de % de Ganancia	Sistema 1				Sistema 2				Sistema 3			
	Nº Industrias		%		Nº Industrias		%		Nº Industrias		%	
	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
0-10					3	3	75	75		2		12
11-20					1	1	25	25	2	8	50	47
21-30	2	2	12,5	67					2	3	50	18
31-40	2	1	12,5	33						3		18
41-50	3		18,75									
51-60	3		18,75									
61-70												
71-80	6		37,50							1		6

(a) Considerando todas las industrias con sus concentraciones y caudales reales.

(b) Considerando concentraciones y caudales teóricos para las industrias con concentraciones y caudales por encima del teórico.

TITULOS DE LAS FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Flujo del Sistema de Computación.

Figura 2. Esquema de Selección de los Sistemas de tratamiento, donde: DBO= Demanda Bioquímica de Oxígeno, DQO= Demanda Química de Oxígeno y SS= Sólidos Suspendidos.

