



Buenas prácticas de manufactura en elaboración de medicina natural en La Colmena

Good manufacturing practices in the preparation of natural medicine in the Colmena

Walter Miguel Bravomalo-Vélez^{1, *} <https://orcid.org/0000-0001-5472-8767>

Wilmer Fabricio García-Castro¹ <https://orcid.org/0000-0002-1177-8120>

Carlos Alberto - Jadán Piedra¹ <https://orcid.org/0000-0002-4022-9702>

¹Universidad Técnica de Manabí. Manabí, Ecuador

Autor para la correspondencia: wbravomalo0608@utm.edu.ec

RESUMEN

El uso de productos naturales medicinales se ha incrementado en los últimos años a nivel mundial, Ecuador sigue esta tendencia, aunque muchas mercancías se comercializan sin certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), el cual es parámetro obligatorio en el país. El artículo muestra los pasos para constatar el estado de la empresa **La Colmena** en base una lista de chequeo otorgada por la Agencia de Regulación y Control Sanitario (ARCSA, Ecuador) que detalla los puntos para la obtención de la certificación BPM. Dicha empresa presentó un 25% de cumplimientos en la auditoría interna inicial; pero al realizar las acciones correctivas, posee un 83% de cumplimiento, que garantiza que se brinden productos de calidad e inocuos para su consumo. El presente trabajo pretende desarrollar un protocolo de BPM que sea una guía para otras empresas del sector.

Palabras clave: Productos naturales medicinales; inocuidad; BPM.

ABSTRACT

*The use of natural products for medicinal use has increased in recent years worldwide, Ecuador has followed this trend, many of these products are freely marketed, without a guarantee of safety since a large part of them do not have a certification of Good Manufacturing Practices (GMP), which is a mandatory parameter for any industry that produces natural products for medicinal use. The present article shows the steps to follow from the initial internal audit to verify the status of the company **La Colmena** based on the Check List which is granted by ARCSA, Ecuador (Agency for Regulation and Sanitary Control) where list the points to be met to obtain the BPM certification and its measures to correct the non-conformities found. The company **La Colmena** presented 25% of successful parameters in the initial internal audit, once the corrective actions were carried out, 83% compliance was presented, which guarantees that the company*

provides the market with quality and safe products for consumption. This work aims to develop a GMP protocol to be a guide for other companies in the same sector and qualification.

Keywords: Medicinal natural products, safety, GMP.

Recibido: 14/01/ 2022

Aprobado: 27/04/2022

Introducción

Las empresas que comercializan productos naturales procesados de uso medicinal han incrementado sus ventas, a nivel mundial, en especial los productos que favorecen las defensas o refuerzan el sistema inmunológico, por ejemplo, Herbalife. Dicha empresa se dedica a la elaboración y comercialización de productos naturales. Alcanzó ventas globales por \$4900 millones de dólares americanos en 2019, en Ecuador. Para el mismo año se registró \$38 millones de dólares [1]. Debido a las condiciones actuales del COVID-19 se prevé a nivel mundial un incremento de ventas de productos naturales que fortalezcan el sistema inmunológico [1].

Los productos naturales medicinales, llamados también fitofármacos, constituyen una terapia con base científica y técnica. Estos medicamentos en algunos casos llegan a la población sin los estándares mínimos de calidad que la legislación de cada país establece, limitando así en el país acceso de un tratamiento médico, seguro y eficaz [2, 3]. El consumidor busca productos naturales procesados, de origen vegetal y sobre todo responsable con la naturaleza, el medio ambiente y que además asegure su inocuidad [4]. Actualmente los fármacos que se obtienen a partir de plantas tienen un nivel de aceptación mayor en relación a los sintéticos y biotecnológicos [5]. Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son base fundamental global en la industria fitofarmacéutica la cual tiene énfasis es su producción y control de calidad [6]. En Ecuador, para: fabricar, importar, comercializar y distribuir un producto natural de uso medicinal es indispensablemente contar con el registro sanitario emitido por el ARCSA, Ecuador [7]

Las BPM como una herramienta gerencial perteneciente al ámbito de la Gestión de la Calidad, cuyo propósito principal es la promoción de hábitos de higiene y procesos seguros para la obtención de productos inocuos que garanticen la satisfacción máxima del consumidor [8]. Las BPM constituyen un campo de mayor importancia para que las industrias puedan ser más eficientes y competitivas en los diversos mercados. La valoración de todos los componentes del modelo de BPM, "se lleva a cabo a través de la aplicación de una escala valorada, la cual tiene como propósito establecer una calificación sobre 100 puntos porcentuales, para identificar los componentes que presentan los mayores problemas en la organización" [8]. Por esta razón se realiza una lista de chequeo, el cual es otorgado por ARCSA, Ecuador en donde están detallados los puntos a cumplir para la obtención de la certificación BPM.

Este trabajo expone un caso práctico de incorporación de un modelo de gestión de BPM en productos naturales de uso medicinal de la empresa La Colmena. La problemática de la investigación se centró en la ausencia de un modelo de gestión adecuado para implementar los requisitos de las BPM en Ecuador establecidos en el Acuerdo Ministerial Nro. 4918, para la Implementación de BPM en Laboratorios Farmacéuticos de Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal [9]. Se analizaron en todas las fases de producción en la empresa **La Colmena** las causas que generaron que la empresa no haya podido reunir los requerimientos instaurados en el Instructivo antes mencionado.

El objetivo de este artículo es el desarrollo de un protocolo de BPM en la industria de productos naturales de uso medicinal.

La empresa La Colmena elabora productos naturales de uso medicinal a partir de su principal materia prima, el propóleo de las colmenas de abejas. La planta de producción contempla la recepción y almacenaje de materias prima, proceso de producción, almacenaje del producto terminado y despacho del mismo. Sus productos son: solución de propóleo al 40% deconcentración y el ungüento de propóleo, siendo estos categorizados por la autoridad competente como producto natural de uso medicinal.

Métodos

El trabajo de investigación se desarrolló en el laboratorio de productos naturales de uso medicinal **La Colmena** dedicada a la producción de derivados de miel de abeja, polen, propóleo y cera de abeja, ubicada en la ciudad de Portoviejo-Manabi-Ecuador.

Normativa aplicable

Se utilizó la normativa del Acuerdo Ministerial Nro. 4918, emitido por la ARCSA, Ecuador para plantas procesadora de productos naturales de uso medicinal [9].

Se aplicó la metodología descriptiva, deductiva, cuantitativa, con base en la aplicación de una lista de chequeo emitida por ARCSA-Ecuador, para plantas procesadoras de productos naturales de uso medicinal. A partir de la cual se evalúa el cumplimiento inicial por parte de la empresa, seguido de las acciones respectivas para poder subsanar las observaciones de los incumplimientos y así poder alcanzar el porcentaje de la escala valorada para la emisión del certificado BPM. Los componentes evaluados fueron los siguientes:

- Administración e información general del laboratorio farmacéutico de productos naturales procesados de uso medicinal.
- Personal (calificación profesional – capacitación – vestimenta).
- Instalaciones (condiciones generales – áreas auxiliares – mantenimiento).
- Sistemas de agua (agua potable – agua purificada).
- Almacenes (ubicación – identificación y orden de productos – Instalaciones físicas, eléctricas y servicios)
- Devoluciones (separación física real y acceso restringido – productos devueltos – acciones y decisiones).
- Recolección de productos del mercado (procedimiento operativo – control de calidad – distribución – información de rastreo – retiro de producto y almacenamiento).

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN ELABORACIÓN DE MEDICINA NATURAL EN LA COLMENA

- Documentación (registro de proceso del lote - envasado - registro de envasado de lotes - documentación general).
- Área de muestreo (área física - instalaciones sanitarias).
- Central de pesadas (área física - precauciones - sistemas especiales - calibración - elementos de protección).
- Producción (área de producción - equipamiento - operaciones).
- Control de calidad (Estabilidad - calibración - auditorías de calidad).
- Validación (documentación y procedimientos).

La evaluación se realiza a cada componente sobre la base de listados de personal, productos, procesos y servicios, luego por observación directa se verifica el cumplimiento si es que aplica el criterio evaluado. En caso de no cumplir con uno de los criterios se procede a subsanar mediante decisiones y acciones para levantar la no conformidad. El ente regulado (ARCSA) aprueba y certifica las BPM con un 96% de criterios cumplidos en los que aplica.

Resultados

1. Se realizó una auditoría interna inicial para determinar el estado de la empresa **La Colmena** en base a las BPM, aplicando la lista de chequeo emitido por el ARCSA, Ecuador (Tabla 1):

Tabla 1 - Auditoría interna inicial.

Parámetros	% CUMPLE	% NO CUMPLE	% NO APLICA
Administración e información general.	50%	50%	0%
Personal	63%	37%	0%
Instalaciones	45%	25%	30%
Sistemas de agua	23%	39%	38%
Almacén	30%	30%	40%
Devoluciones	0%	100%	0%
Recolección de productos del mercado	0%	84%	16%
Documentación	3%	91%	6%
Área de muestreo	18%	50%	32%
Central de pesadas	54%	28%	18%
Producción	43%	24%	33%
Control de calidad	0%	100%	0%
Validación	0%	100%	0%
PROMEDIO	25,31%	58,31%	16,38%

En el análisis de los parámetros de administración e información general del laboratorio farmacéutico de productos naturales procesados de uso medicinal, se observó la falta de planos detallados de la planta de fabricación y un listado detallado de productos que se elaboran. Esto tiene como consecuencia que no se pueda reconocer la distribución de la planta y a su vez se dificulta realizar

optimizaciones de la misma. La carencia de una lista de productos que se elaboran provoca el insuficiente control de productos existentes en inventario. Las acciones correctivas fueron: realizar los planos detallados de la empresa y enlistar los productos que se elaboran, mediante la aplicación de las acciones correctivas se logró cumplir los puntos faltantes para este apartado logrando cumplir con el 100% de los criterios evaluados.

En los parámetros correspondientes al personal, se observó la inexistencia de Procedimientos Operativos Estándar (POE) relativos al personal, que contempla la calificación profesional, el uso de vestimenta para el personal de la planta y las visitas. Por otro lado, se advirtió la falta de un organigrama detallado de la empresa y de un plan de capacitaciones del personal que labora en la misma, tampoco existía un registro de estas. Esto incide en la ausencia de personal calificado que daría lugar a: elevados márgenes de error en la producción, limitaría la obtención de productos de calidad. Las medidas de corrección aplicadas fueron: elaborar el POE de calificación profesional y capacitaciones, implementar el POE de utilización de vestimenta tanto para el personal de planta como para las visitas y crear un programa de capacitaciones y fichas de registro de las mismas.

Se determino, la inexistencia de un programa de control de plagas y su registro de ejecución en cuanto a: las instalaciones, las condiciones generales, áreas auxiliares y mantenimiento. Se carecía de un POE de uso, limpieza y mantenimiento de equipos e instalaciones, ni registro del cumplimiento de los mismos. La incidencia de estos incumplimientos conduce a un aumento en el riesgo de invasión de plagas y contaminación por vectores (organismos que transmiten enfermedades infecciosas). Las acciones correctivas fueron: desarrollar un programa de control de plagas y crear una tabla de registros y control de ejecución, implementar un POE de limpieza y mantenimiento de equipos e instalaciones y realizar el registro de su cumplimiento.

En los parámetros de sistemas agua potable y agua purificada, se determinó que no existían procedimientos ni registros de limpieza y desinfección de tanques o cisternas donde se almacena agua potable. No se realizaban ni se registraban controles de calidad fisicoquímica del agua potable y no se elaboraba ni se registraba controles microbiológicos del agua. La incidencia de la carencia de parámetros de control del agua podría incidir en la calidad del producto final. Las acciones correctivas realizadas fueron: implementar procedimientos y registros de limpieza y desinfección de tanques o cisternas donde se almacena el agua potable, realizar registros y controles de calidad físico químicas del agua potable y llevar a cabo el análisis y registro de controles microbiológicos del agua potable.

En los parámetros del almacén, se evidenció la inexistencia de un POE que resguarde los insumos, materiales y productos ubicados en el interior, POE para la recepción de insumos, movimiento de recipientes, estibado y despacho de productos, no se tenían implementado un control de inventario de insumos y productos. La incidencia de carencia de un procedimiento que resguarde los insumos, materiales y productos puede dar lugar a una contaminación directa de las materias primas y productos terminados. Las acciones tomadas fueron: desarrollar un POE de resguardo de insumos, materiales y productos ubicados en el interior, crear un POE para la recepción de insumos, movimiento de

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN ELABORACIÓN DE MEDICINA NATURAL EN LA COLMENA

recipientes, estibado y despacho de productos e implementar un control de inventario de insumos y productos.

En los puntos que contemplan las devoluciones del producto, se constató la inexistencia de un área con separación física real y acceso restringido para productos devueltos hasta que se decida su destino, no existía un POE que defina las personas responsables y los criterios de tratamiento de los productos devueltos. La incidencia radica en que un producto devuelto puede contaminar a otros. Para la corrección de dichos puntos, se consideraron: implementar un área con separación física y de acceso restringido para productos devueltos, desarrollar un POE que define las personas responsables y los criterios de tratamiento de estos productos.

Los literales que comprenden la recolección de productos del mercado, se comprobó la inexistencia de un POE que establezca el sistema de retiro de productos del mercado y en caso de ser necesario la comunicación a la autoridad sanitaria competente, no se disponía de un área para almacenar de forma separada y ordenada los productos retirados del mercado. Esto incidía en que los clientes pudiesen estar inconformes con el servicio. Como medida correctiva procedió a: implementar un POE que establece el sistema de retiro de productos del mercado en caso de ser necesario y la comunicación a la autoridad sanitaria competente, asignar un área para almacenar de forma separada y ordenada los productos retirados del mercado.

En los criterios de documentación, registro del lote, envasado, registro de envasado de lotes y documentación general, se evidencio que no existe un POE de la formula maestra y de las consideraciones en cada parte del proceso de fabricación del producto terminado, POE para el registro de proceso del lote, POE para el envasado de productos, POE para el envasado de lotes de producción, POE para cada área o sector de producción. La incidencia de la carencia en estos puntos podría dar como resultados la elaboración de productos con distintos parámetros de formulación ya que no se contaba con la formula maestra. Como medida de subsanación se procedió a: realizar un POE donde contempla la formula maestra de cada producto y las consideraciones de cada parte del proceso de fabricación, POE para el registro de proceso de lote, POE para el envasado de productos, POE para el envasado de lote de producción y POE para cada área o sector de producción.

Para los factores que comprenden el área de muestreo, se constató que no existía un área física separada para el muestreo y un POE para el ingreso de materias primas a muestrear. La incidencia de estos puntos fue la falta de control de calidad ya que no se realizaba el muestreo de los productos para sus análisis antes de su comercialización. Las medidas correctivas fueron: adecuar un área física separada para el muestreo y elaborar un POE para el ingreso de materias primas a muestrear.

Para los puntos de referencia de la central de pesado, se determinó que no existía un área física para la central de pesaje, POE de limpieza del área, POE para la limpieza de utensilios utilizados en el pesaje de productos y materias primas. La incidencia fue la posibilidad de una contaminación cruzada al no existir un área exclusiva para el pesaje. Las acciones correctivas tomadas fueron: adecuar un área física para la central de pesaje, elaborar un POE de limpieza de

áreas y ejecutar el POE para la limpieza de utensilios utilizados en el pesaje de productos y materias primas.

En los parámetros de producción, áreas, equipamiento y operaciones, se constató la inexistencia de un POE de limpieza de cada área de la planta, ordenes de producción antes de elaborar un nuevo lote. Esto incidió en la falta de garantías de la calidad e inocuidad del producto terminado al no contar con todos los parámetros a considerarse antes de cada lote de producción. Las medidas de corrección tomadas fueron: realizar un POE de limpieza de cada área de la planta e implementar un programa de órdenes de producción antes de elaborar un nuevo lote de producción.

En los indicadores de control de calidad, estabilidad, calibración y auditorias de calidad, se evidenció la falta de un POE de auto inspección o auditoria de calidad que evalué regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema, un POE para realizar la calibración o calificación de cada uno de los equipos, otro POE con la descripción detallada para muestreos de materia primas y producto terminado para el control de calidad. Además, se requería un POE de aprobación y rechazo de los materias primas e insumos que no cumplan con los parámetros establecidos y, por último, un POE de retención de muestras de materias primas y de producto terminado para análisis de trazabilidad. Como incidencia no se garantizaba la calidad de los productos al no contar con auditorías internas. Como medidas de subsanación, se elabora: un POE de auto inspección o auditoria de calidad para examinar regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de la garantía de la calidad, un POE escrito para realizar la calibración o calificación de cada lote, un POE con la descripción detallada para muestreos, un POE de aprobación y rechazo de los materiales y un POE de retención de muestras de materias primas y de producto terminado.

En el criterio de validación, se encontró: la falta de un POE de instrucciones de trabajo y estándares, un programa de validación y revalidación de control de calidad, aprobación y seguimiento de actividades. Su incidencia daba la posibilidad de lanzar al mercado productos con bajos estándares de calidad que pudiesen ocasionar inconformidades con los clientes y devoluciones. Como medidas correctivas se implementó un POE de instrucción de trabajo y estándares, y se ejecutó un programa de validación y revalidación de control de calidad, aprobación y seguimiento de actividades.

Se evidencia los porcentajes de cumplimiento luego de las acciones correctivas para subsanar las falencias de la primera auditoría interna que tomó de 5 meses su aplicación en la planta de producción (Tabla 2). Se incumplen los parámetros de control de calidad y validación en un 2% y 4% respectivamente, pues no se han implementado ciertos equipos en el laboratorio de control de calidad; cinco de los trece parámetros se cumplen en un 100% y los restantes parcialmente no aplican.

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN ELABORACIÓN DE MEDICINA NATURAL EN LA COLMENA

Tabla 2 - Auditoría interna final.

	% CUMPLE	% NO CUMPLE	% NO APLICA
Administración e información general.	100%	0%	0%
Personal	100%	0%	0%
Instalaciones	70%	0%	30%
Sistemas de agua	62%	0%	38%
Almacén	60%	0%	40%
Devoluciones	100%	0%	0%
Recolección de productos del mercado	84%	0%	16%
Documentación	94%	0%	6%
Área de muestreo	68%	0%	32%
Central de pesadas	82%	0%	18%
Producción	67%	0%	33%
Control de calidad	98%	2%	0%
Validación	96%	4%	0%
PROMEDIO	83,15%	0,46%	16,38%

Como se muestra en la (figura 1), después de las acciones implementadas es notable el crecimiento en el número de criterios cumplidos de un 25 % a un 83% de cumplimientos. Los criterios no cumplidos luego de la aplicación de las acciones correctivas presentan un valor insignificante menor al 1%.

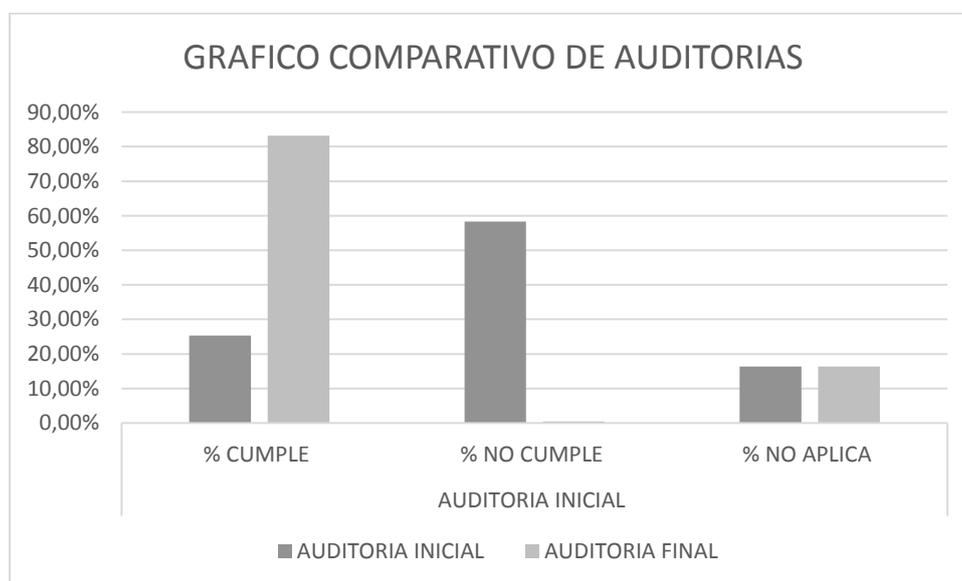


Fig. 1 - Gráfico comparativo de auditorías.

Se presentan los indicadores que nos darán a futuro soporte en el desarrollo y mantenimiento de las gestiones en base a las BPM para poder alcanzar las metas trazadas (Tabla 3) [10].

Tabla 3 - Indicadores de gestión BPM.

Objetivo estratégico	Indicador	Medida	Frecuencia	Meta
Disminuir productos no conforme	Entregas perfectas	$\frac{\text{Lotes entregados perfectos}}{\text{Lotes entregados}} \times 100$	Trimestral	Tendencia al 100 % de cumplimiento
Cumplir con registros y controles internos	Porcentaje de cumplimiento	$\frac{\text{Registros y controles verificados}}{\text{Total de registros y controles}} \times 100$	Trimestral	Tendencia al 100 % de cumplimiento
Cumplimiento de POE	Porcentaje de cumplimiento	$\frac{\text{POE que posee elaplanta}}{\text{cumplimientos evidenciados}} \times 100$	Trimestral	Tendencia al 100 % de cumplimiento

Discusión

La elaboración y venta de los productos naturales procesado de uso medicinal, deberían de ser controlados desde la materia prima, producción y comercialización para poder asegurar la calidad e inocuidad [11].

Las BPM son un punto inicial para la implementación de HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points – Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control.) y demás sistemas de gestión de calidad que se deseen implementar en una industria, con el objetivo de resguardar la inocuidad de los productos elaborados, además de ser un requisito legal en el Ecuador [12]. El correcto procedimiento para garantizar la higiene en la producción, se fundamenta en medidas para prevenir y eliminar peligros físicos, químicos o biológicos que puedan afectar al consumidor [13].

En el Ecuador se han realizado estudios sobre la inocuidad de los productos naturales procesados de uso medicinal en los cuales se ha evidenciado porcentajes altos de productos que no son inocuos para su consumo desde el punto de vista microbiológico ya que superan los criterios de evaluación de los mismos [11]. Por lo cual, la implementación BPM garantiza al consumidor un producto seguro que no cause afectaciones adicionales a las que ya presentaba antes de la ingesta del medicamento natural.

La aplicación de auditorías internas ayuda a identificar las posibles fallas a cometer, se puede corregir a tiempo alguna desviación y planear estrategia para tomar acciones que permitan recobrar el funcionamiento correcto de los procesos [14].

La mayoría de las micro y pequeñas industrias en el país poseen un nivel de conocimiento bajo en base a las prácticas de manufactura y las consecuencias que puede acarrear en el consumidor la carencia de las mismas [15]. EL consumidor se vuelve cada vez más exigente en base a la calidad de los productos que compra, la inocuidad del mismo es uno de los puntos que más está ganando importancia al momento de realizar la compra de un producto [16]. Implementar las BPM contribuye a un óptimo control de las operaciones, reduciendo las quejas y productos devueltos, es indispensable para lograr la internacionalización de los productos y de mercados exigentes [17]. Las BPM ayudan a describir los componentes de la manufactura como el proceso,

empaquetado, manipulación, manejo y almacenaje de los productos terminados (alimentos, fitofármacos, fármacos o cosméticos) [18].

La industria que elabora productos naturales de uso medicinal es un sector creciente en la economía del país, por lo anterior, apremia la implementación de BPM, para lograr así que los consumidores adquieran un producto de calidad [19].

Conclusiones

1. Se determinó el grado de cumplimiento inicial de la empresa **La Colmena** en base a las BPM, con lo que se llegó a conocer las no conformidades y su posterior subsanación, cubriendo las falencias con el objetivo de obtener la certificación de BPM.
2. La implementación de estas prácticas influirá en la liberación al mercado de productos que garanticen calidad e inocuidad al consumidor.
3. Los registros y la documentación de la aplicación de esta norma permitirán la trazabilidad del producto desde la recepción de la materia prima e insumos hasta el producto final, mejorando la organización y productividad de la empresa.
4. La obtención de la certificación BPM va a incidir en la competitividad en el mercado local y con vistas a un mercado internacional al cumplir con los requisitos establecidos por países terceros. 🏠

Referencias

2. GARCÍA-GONZÁLEZ, M; CAÑIGUERAL, S; GUPTA, M. "Legislación en Iberoamérica sobre fitofármacos y productos naturales medicinales". Revista de Fitoterapia 2004; 4 (1): 53-62. ISSN 1576-0952
3. DEHESA, M. Control de calidad de los fitofármacos: Ecuador uso y comercio de plantas medicinales. "Situación actual y aspectos importantes para su conservación. Universidad Politécnica Salesiana Ecuador Universitas". 2006;1(2):139. Revista de Ciencias Sociales y Humanas. ISSN 1390-3837.
4. MOSQUERA, H.A.; ET AL. "Vigilancia comercial de la cadena productiva de la Pitaya Amarilla". Cuadernos de Administración. Universidad del Valle Cali, Colombia 2011; 24(45): 75-93. ISSN 2256-5078.
5. MESA, M. "Una visión histórica en el desarrollo de fármacos a partir de productos naturales". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2017; 48(3): 16-27. ISSN 1870-0195.
6. MENÉNDEZ, R. "Acerca de las buenas prácticas de manufactura de fitofármacos". Rev Cubana Plant Med. 2001; (2):43. ISSN 1028-4796.
7. Gobierno de Ecuador. "ARCSA-DE-036-2020-MAFG. La Normativa técnica sanitaria sustitutiva de registro sanitario de productos naturales procesados de uso medicinal, y de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos de productos naturales procesados de uso medicinal". [citado 14 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.ec/regulaciones/arcsa-036-2020-mafg-expedir-normativa-tecnica-sanitaria-sustitutiva-registro->

sanitario-productos-naturales-procesados-uso-medicinal-buenas-practicas-manufactura-laboratorios-farmaceuticos-productos-naturales-procesados

8. GUTIÉRREZ, N. G. E.; CRUZ, H. W. H. "Gestión de la calidad y BPM en micro y pequeños establecimientos fabricantes de bebidas alcohólicas en Colombia". *SIGNOS-Investigación en Sistemas de Gestión*. 2021; 13(2). ISSN 2145-1389
9. AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN Y CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA. "Coordinación General Técnica de Certificaciones Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación Sanitaria Obligatoria y Autorizaciones". 2014. [citado 14 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/12/IE-D.2.1-PN-01_Solicitud_Aprobaci%C3%B3n_Plan_Gradual_BPM.pdf
10. GARCÍA MORA, L. A. *Gestión logística integral: las mejores prácticas en la cadena de abastecimiento*. Ecoe Ediciones, 2016. [Internet] [citado 14 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.academia.edu/download/38155514/indicadores.pdf>.
11. CARRASCO, D; ET AL. "Evaluación de la calidad microbiológica de productos naturales procesados de uso medicinal comercializados en Quito, Ecuador". *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(3):431-7. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.4889>.
12. Vásquez, V. L. S. "Las buenas prácticas de manufactura". *Pro Sciences: Revista de Producción, Ciencias e Investigación*. 2018; 2(10): 22-26. ISSN 2588-1000
13. GONZAGA AÑAZCO, S.; MORÁN MOLINA, G. G.; BRITO BRAVO, B. B. "Análisis exploratorio de buenas prácticas de manufactura del sector camaronero: asociación aprocam jk. Estudio de caso". *Revista Universidad y Sociedad*. 2017; 9(1): 28-35. ISSN 2218-3620.
14. PALACIO I.R., CASTILLO M., HURTADO J.M. "Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) de la Industria". 2016. [citado 14 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/5143>.
15. ESTIGARRIBIA, A; ET AL. "Conocimientos, actitudes y prácticas sobre buenas prácticas de manufactura de manipuladores de alimentos en Caaguazú, Paraguay". *Rev. salud publica Paraguay*. 2019; 9(2). ISSN 2307-3349.
16. MARTÍNEZ-VASALLO, A; ET AL. "Calidad e inocuidad de la leche cruda en las condiciones actuales de Cuba." *Revista de Salud Animal*. 2017;; 39(1): 51-61. ISSN 2224-4700
17. CARVAJAL-GARCÍA, M.; ET AL. "Las exportaciones de plátano como una estrategia de desarrollo rural en Colombia" . *Apuntes del CENES*. 2019; (68): 113-148. ISSN 0120-3053
18. FLORES, C. E. "Buenas prácticas de manufactura (BPM)". *Revista Electrónica Ingeniería Primero*. 2010; (1). ISSN 2076-3166.
19. VALLEJO ROJAS, I. C. "Implementación de un sistema de control interno al proceso productivo de tintura de propóleo en la empresa VR Industria Naturista SCC de la ciudad de Quito para el año". 2016. [citado 14 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://repositorio.uide.edu.ec/handle/37000/1096> Quito/UIDE/2016.

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses

Contribución de cada autor:

Walter Miguel Bravomalo-Vélez: realizó la aplicación de los procedimientos de investigación al objeto de estudio, mediante las metodologías descriptiva, deductiva, cuantitativa, con base en la aplicación del Check List, el cual es otorgado por ARCSA, Ecuador (Agencia de Regulación y Control Sanitario) en donde están detallados los puntos a cumplir para la obtención de la certificación BPM y sus medidas de subsanación de las no conformidades encontradas, ya que muestra los pasos a seguir desde la auditoría interna inicial para constatar el estado de la empresa LA COLMENA.

Wilmer Fabricio García-Castro: Colabora con la revisión teórica y metodológica de la investigación. Define la metodología con un enfoque descriptivo, deductiva y cuantitativo que propicio el estudio de la variable en la aplicación Check list emitido por la ARSA, en relación de los componentes evaluados, participo en Normativa aplicable del Acuerdo Ministerial Nro. 4918, emitido por la ARCSA, Ecuador (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria). (8) para plantas procesadora de productos naturales de uso medicinal.

Carlos Alberto - Jadán Piedra: realizó la interpretación de los resultados de la aplicación junto con el análisis del documento final.