

RESOLUCION NUMERO 03131 DE 1998

por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales Vigentes.

La Ministra de Salud, en ejercicio de sus facultades legales, en especial las conferidas por el artículo 30 del Decreto 1292 de 1994 y en desarrollo de los Decretos 677 de 1995 y 337 de 1998,

RESUELVE:

Artículo 1°. Adóptase el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales Vigentes, contenido en el Anexo Técnico de la presente resolución, el cual forma parte integral de la misma.

Artículo 2°. Las Buenas Prácticas de Manufactura contenidas en el Manual adoptado se aplicarán a todos los Laboratorios fabricantes de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales Vigentes.

Artículo 3°. La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D. C., a 6 de agosto de 1998.

La Ministra de Salud,

María Teresa Forero de Saade.

ANEXO TECNICO DE LA RESOLUCION POR LA CUAL SE ADOPTA EL MANUAL DE BUENAS

PRACTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS CON BASE EN RECURSOS

NATURALES VIGENTES

1. Glosario

Acondicionamiento

Es la actividad por medio de la cual el producto terminado se rotula y coloca en su empaque definitivo con el fin de ser comercializado.

Aire de confort

Es aquel aire libre de contaminación química ó biológica, que tiene como mínimo 10 Renovaciones/Hora.

Área limpia

Es una área que cuenta con un control definido del medio ambiente, con respecto a la contaminación por partículas viables y no viables; con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

Área aséptica

Es un área o un conjunto de ellas, o área especial comprendida dentro de otra área limpia, construida que se utiliza con el propósito de prevenir la contaminación microbiana de los productos que se elaboran en ella.

Aseguramiento de la calidad

Conjunto de acciones planificadas y sistemáticas que son necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad establecidos.

Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con Base en Recursos Naturales vigentes (BPMRNv)

Son el conjunto de normas, procesos y procedimientos técnicos, cuya aplicación debe garantizar la producción uniforme y controlada de cada lote de productos farmacéuticos con base en recursos naturales, de conformidad con las normas de calidad y los requisitos exigidos para su comercialización.

Calibración

Es el conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, (especialmente de pesaje), registro, y control, o los valores representados por una medida material - y los correspondientes valores conocidos de una sustancia de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.

Calidad

Conjunto de propiedades o características de un producto o servicio, que le confiere su aptitud para satisfacer necesidades expresadas o implícitas. *

Comprobación

Acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.

Contaminación cruzada

Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto acabado, con otro material de partida o producto, durante el proceso de producción.

Control de calidad

Técnicas y actividades de carácter operativo utilizadas para satisfacer los requisitos relativos a calidad.

Control durante el proceso

Son los controles que se efectúan durante la producción con el fin de vigilar y, si fuere necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto esté conforme con las especificaciones.

El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control durante el proceso.

Cuarentena

Estado de retención temporal de una materia prima, de un producto o de todo el material en general, hasta su aprobación para el destino productivo siguiente o su rechazo.

Cultivo

El cultivo de los recursos naturales que vayan a ser utilizados en productos farmacéuticos, debe realizarse de acuerdo con las buenas prácticas de cultivo, que se aplicarán teniendo en cuenta la naturaleza del mismo y la reglamentación que sobre el particular expidan los Ministerios de Salud, Agricultura o Medio Ambiente y demás autoridades competentes, según la materia de que se trate.

Despeje de línea

Es el conjunto de acciones planificadas que aseguran que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos están limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados y que no son necesarios para la nueva operación. Estas acciones deben quedar consignadas en registro, por medio del cual una persona responsable verifica que en el área no ha quedado ningún material del producto preparado o acondicionado anteriormente, que pueda causar confusión o contaminación.

Entidad

Algo que se puede describir y considerar en forma individual.

Ejemplo: un proceso, un producto, una organización, etc.

Envasado

Conjunto de acciones destinadas a fraccionar un granel para introducirlo en el recipiente o contenido correspondiente.

Envase

Es el recipiente primario que se encuentra en contacto directo con el producto.

Especificaciones

Documento que describe a las materias primas, materiales y productos en términos de sus características físicas, químicas, biológicas, de presentación, etc., con sus respectivos límites de aceptabilidad.

Establecimiento fabricante

Es el lugar donde se elaboran productos farmacéuticos con base en recursos naturales.

Excipiente

Sustancia que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, tiene actividad farmacológica nula. Se emplea a fin de dotar a dicha forma farmacéutica de aquellas características que aseguren estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos.

En la medida en la que los excipientes afectan la liberación del principio activo, ellos pueden afectar la actividad farmacológica del producto medicamentoso a través de cambios en su biodisponibilidad.

Fabricación

Son todas las operaciones que comprenden la adquisición de materiales y productos, producción, inspección y control de la calidad, autorización de circulación o comercialización, almacenamiento, distribución de productos terminados, y los controles relacionados con estas operaciones.

Fabricante

Compañía que realiza, por lo menos, una de las etapas de la fabricación.

Fórmula maestra

Es el documento (o conjunto de documentos) que especifica las materias primas con sus cantidades y materiales de envasado, y que incluye no solo la descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto acabado, sino también las instrucciones para el procesado y su control.

Garantía de calidad

Sistema integral, incluido en las BPMRNv, que permite asegurar la calidad de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales que se producen.

Lote

Una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado en una sola operación unitaria o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que luego se juntan para formar un lote final homogéneo.

Materia prima

Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto natural, excluyendo los materiales de envasado.

Material para el envase

Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de envasado se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto, y secundarios cuando no lo están.

Material vegetal

Son las resinas, bálsamos, látex, así como cualquier otra sustancia de naturaleza semejante.

Material vegetal bruto

Es el órgano de la planta fresco, desecado o sometido a un tratamiento tradicional.

Medicamento herbario

Producto medicinal terminado y etiquetado, cuyos componentes activos están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal o combinación de estos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales.

Número de lote

Una combinación bien definida de números y/o letras, que sirve para identificar específicamente una partida de producción y recepción, en las etiquetas, registros, certificaciones de análisis, etc.

Preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales

Es el producto medicinal empacado y etiquetado, cuyos ingredientes activos están formados por cualquier parte de los recursos naturales de uso medicinal o asociaciones de éstos, en estado bruto o en forma farmacéutica y que se utilizan con fines terapéuticos. Si el recurso natural de uso medicinal se combina con sustancias activas, inclusive constituyentes aislados y químicamente definidos, no se consideran preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales.

Los componentes provenientes de un recurso natural que ha sido procesado y obtenido en forma pura, no serán clasificados como preparación farmacéutica con base en recursos naturales, sino como medicamento.

Preparaciones vegetales

Es todo material vegetal bruto, triturado o pulverizado, extracto, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos y preparaciones cuya producción comprende procesos de extracción, fraccionamiento, beneficio o concentración.

Procedimiento de operación normalizado

Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más general (por ejemplo: manejo, mantenimiento, y limpieza de equipos; comprobación; limpieza de instalaciones, y control ambiental; muestreo, e inspección). Algunos procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica para un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.

Proceso

Un conjunto de recursos y actividades interrelacionados que transforman entradas en salidas.

Proceso crítico

Proceso que puede causar variación en la calidad de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales.

Producción

Son todas las operaciones involucradas en la elaboración de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, a través del procesado, el envasado, hasta llegar al producto acabado.

Producto

Es el resultado de actividades o procesos.

Producto terminado

Es el producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el contenedor final, y el etiquetado.

Producto a granel

Es la preparación farmacéutica con base en un recurso natural destinada a ser envasada y acondicionada en forma fraccionada.

Producto devuelto

Producto acabado enviado de vuelta al fabricante.

Producto intermedio

Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación, antes de que se convierta en producto a granel.

Recurso natural de uso medicinal

Denomínase recurso natural de uso medicinal todo material proveniente de organismos vivos, virus y minerales que poseen propiedades terapéuticas sin riesgos para la salud, comprobadas mediante estudios científicos y/o literatura histórica que respalden su uso medicinal.

Registro maestro

Es el documento o conjunto de documentos que sirven como sustento para la documentación de un lote de producción.

Registros de lotes

Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto acabado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

Registro sanitario

Es el documento público expedido por el Invima o la autoridad delegada, el que faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expender los medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales, alimentos, productos de aseo, higiene y limpieza, entre otros.

Reproceso

Es la reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o más operaciones adicionales.

Sanitización

Es el conjunto de acciones (limpieza + desinfección), que conduce a la destrucción de microorganismos, por medio de agentes químicos y físicos.

Sistema

Es el patrón regulado de actividades y técnicas de acción recíproca, que se unen para formar un todo organizado.

Sistema de numeración de lotes

Es el procedimiento operativo normalizado que describe los detalles de la numeración de lotes.

Sustancia de referencia

Son sustancias aisladas, libres de contaminantes, plenamente identificadas y caracterizadas, que sirven de punto de comparación, para asegurar que una preparación sí contiene ese producto. Las sustancias de referencia para productos farmacéuticos con base en recursos naturales pueden ser preparadas y validadas por el fabricante, obtenidas por síntesis, o ser patrones normalizados, cuando sea posible adquirirlas.

Verificación

Confirmación mediante examen y aporte de evidencia objetiva de que se han cumplido requisitos especificados.

Validación

Es la confirmación mediante examen y aporte de evidencia objetiva de que se han cumplido requisitos particulares respecto de un uso específico previsto.

Ventilación ambiental

Cuando se renueva todo el aire del local. Las variables son volumen del local y número de renovaciones por hora.

Ventilación localizada

Se utiliza en un sitio determinado para captar gases, olores, polvo y calor en el lugar de la emisión u origen.

Vestidores o vestieres

Es el área auxiliar donde se efectúa el proceso de cambio de la ropa de calle por la indumentaria preestablecida de acuerdo con el área de trabajo.

2. Consideraciones generales

Los productos farmacéuticos con base en recursos naturales deben ser elaborados por establecimientos, cuyas labores de fabricación son inspeccionadas periódicamente por las autoridades competentes. Este manual de las BPMRNv se aplicará como guía indispensable para el cumplimiento de las condiciones exigidas para la fabricación y comercialización de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales, con el fin de garantizar al usuario productos de calidad, seguros y eficaces.

2.1 Filosofía y elementos esenciales de las buenas prácticas de manufactura

2.1.1 Administración de la calidad en la industria farmacéutica y en las industrias afines

En la industria farmacéutica en general, la administración de la calidad se define¹ como el aspecto de la función administrativa que determina y pone en práctica la "política de la calidad", es decir la orientación y las intenciones generales de un organismo con respecto a la calidad de los productos.

Los elementos básicos de la administración de la calidad son:

2.1.1.1 Infraestructura apropiada o "sistema de calidad" que abarque la estructura, procedimientos, procesos, y recursos; y

2.1.1.2 Acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza suficiente en que el producto (o servicio) satisface determinadas condiciones de calidad. El conjunto de esas acciones se denomina "garantía de la calidad".

2.1.2 Garantía de la calidad

2.1.2.1 Principio. La garantía de la calidad es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos con base en recursos naturales sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las BPMRNv y otros factores, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de este manual, tales como el diseño y la elaboración del producto.

El sistema de garantía de la calidad debe asegurar:

2.1.2.1.1 Que estos productos farmacéuticos con base en recurso natural estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPMRN y otros conceptos relacionados, tales como la práctica adecuada de laboratorio (PAL).

2.1.2.1.2 Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito, y que se adopten los requisitos de las BPMRNv.

2.1.2.1.3 Que las responsabilidades de la gerencia estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo.

2.1.2.1.4 Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión, y uso de materia prima y actividades de envasado adecuados.

2.1.2.1.5 Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y comprobaciones durante el proceso.

2.1.2.1.6 Que el producto terminado sea el resultado de un proceso controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.

2.1.2.1.7 Que los productos farmacéuticos con base en recursos naturales no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos en materia de producción, control y expedición de estos productos.

2.1.2.1.8 Que se adopten las medidas indispensables para asegurar que dichos productos farmacéuticos, sean almacenados por el fabricante, distribuidos, y manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de almacenamiento, distribución y uso.

2.1.2.1.9 Que se establezca un procedimiento de auto-inspección y/o de auditoría de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.

El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no ofrezcan riesgos para el usuario.

Se debe contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y de Control de la Calidad, plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todos los componentes del sistema de garantía de la calidad deben ser atendidos por personal competente.

2.1.3 Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con Base en Recursos Naturales (BPMRN).

2.1.3.1 Principio. Dentro del concepto de garantía de la calidad, las buenas prácticas de manufactura constituyen el factor que asegura la fabricación en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme con las condiciones exigidas para su comercialización.

Las reglamentaciones que rigen las BPMRNv tienen por objetivo principal, disminuir los riesgos inherentes a todo producto farmacéutico que no pueden prevenirse completamente mediante el control final de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación (cruzada y microbiológica) y confusión. Para evitar estos problemas se exige:

2.1.3.1.1 Que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio seguro de fabricar productos farmacéuticos con base en recursos naturales.

2.1.3.1.2 Que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.

2.1.3.1.3 Que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:

2.1.3.1.3.1 Personal adecuadamente calificado y capacitado.

2.1.3.1.3.2 Infraestructura y espacio apropiados.

2.1.3.1.3.3 Equipos y servicios adecuados.

2.1.3.1.3.4 Materiales, envases, y etiquetas correctos.

2.1.3.1.3.5 Procedimientos e instrucciones aprobados.

2.1.3.1.3.6 Almacenamiento y transporte apropiados.

2.1.3.1.3.7 Personal, laboratorios, y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción.

2.1.3.1.4 Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.

2.1.3.1.5 Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos.

2.1.3.1.6 Que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente.

2.1.3.1.7 Que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.

2.1.3.1.8 Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.

2.1.3.1.9 Que se establezca un sistema de identificación y seguimiento, que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta.

2.1.3.1.10 Que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos, para prevenir que los errores se repitan.

2.1.3.2 Control de la Calidad. El control de la calidad es la parte de las BPMRN que se refiere al muestreo, inspecciones en proceso, especificaciones, y ensayos cuando sea el caso, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que asegure que los ensayos e inspecciones necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

Todo poseedor de una autorización de fabricación debe contar con un sistema de aseguramiento y control de la calidad. Se considera de importancia fundamental que el control de la calidad sea independiente de la producción. El sistema de aseguramiento y control de la calidad debe ser autónomo en las decisiones que le competen, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada. Los análisis podrán hacerse en laboratorios externos que le servirán de apoyo al sistema de aseguramiento de calidad del establecimiento fabricante.

2.2 Saneamiento e higiene

Cada uno de los aspectos de la fabricación de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales, debe ir acompañada de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, y todo aquello que pueda ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de sanitización.

2.3 Validación

Los estudios de validación para los productos farmacéuticos con base en recursos naturales, deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archiversse un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones del estudio. Se deben establecer los procesos y los procedimientos sobre la base de un estudio de validación (normalización), los cuales se someten periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados y esperados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de limpieza y desinfección.

2.4 Quejas

Todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben examinarse cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos por escrito.

2.5 Retiro de un producto

Debe tenerse un sistema y una persona responsable para que en forma rápida y efectiva pueda retirarse un producto del mercado, cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

2.6 Producción y análisis por contrato

Cuando se contrate la producción y los análisis, las condiciones deben ser definidas en el contrato, y constar por escrito para garantizar la calidad, seguridad e inocuidad de los productos.

2.7 Autoinspección y auditorias de calidad

La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento por parte del fabricante de las BPMRNv, en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa debe diseñarse para que pueda detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPMRNv y recomendar las medidas correctivas necesarias.

2.8 Auditoria de calidad

La auditoria de calidad es un complemento de la autoinspección.

2.9 Seguimiento (trazabilidad)

Se debe establecer y mantener actualizado un sistema de procedimientos y documentos que permita efectuar el seguimiento de un producto obtenido, desde la recepción de insumos, etapas de producción, entrega y uso.

3. Personal

El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los Productos Farmacéuticos con Base en Recursos Naturales, dependen del equipo humano. De ahí que se debe contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus funciones, las cuales deben determinarse por escrito, conocer los principios de las BPMRNv que les incumben y tener actitud positiva hacia el mejoramiento permanente para asegurar productos de calidad.

3.1 Generalidades

3.1.1 El fabricante debe contar con un número suficiente de empleados que posean la experiencia y las calificaciones adecuadas. Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad.

3.1.2 El fabricante debe preparar un organigrama, y las tareas específicas de cada individuo deben definirse por escrito. Además, cada uno debe poseer la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas idóneas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal, respecto al cumplimiento con las BPMRNv.

3.1.3 Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPMRNv con relación a su trabajo, y debe recibir adiestramiento inicial y continuado para satisfacer sus necesidades

laborales, incluyendo capacitación en cuestiones relacionadas con la higiene. Se debe motivar al personal para que se esfuerce en establecer y mantener normas de calidad adecuadas.

3.1.4 Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento, y control de la calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.

3.2 Personal principal

3.2.1 El personal principal incluye al Director Técnico, al jefe de producción, al jefe de control de la calidad, entre otros. El jefe de producción debe ser independiente del de control de la calidad. El profesional responsable ante la autoridad sanitaria competente, será el Director Técnico, quien podrá ejercer además otras funciones, como por ejemplo ser jefe de producción o de control de calidad.

3.2.2 El personal principal encargado de supervisar la fabricación de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales y el control de su calidad, debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuadas y acordes con las exigencias de la legislación nacional. Su educación debe incluir el estudio de una combinación adecuada de las siguientes ciencias:

- a) Fotoquímica y farmacognosia;
- b) Química (analítica u orgánica) o bioquímica;
- c) Ingeniería química;
- d) Microbiología;
- e) Ciencias y tecnología farmacéuticas;
- f) Farmacología y toxicología;
- g) Fisiología;
- h) Otras ciencias afines.

Debe poseer también experiencia práctica en la fabricación y garantía de la calidad de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales. Con el fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerza sus responsabilidades bajo la orientación de un profesional.

3.2.3 El profesional responsable (Director Técnico), debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se planteen en la fabricación, control de la calidad, investigación y desarrollo de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales. En Colombia, quien reúne estas cualidades es el Químico Farmacéutico.

4. Organización

4.1 Generalidades

Los establecimientos fabricantes de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales, deben contar con un organigrama que cubra todos los sectores de la empresa, que contenga una descripción clara y concisa de las funciones, dependencias, atribuciones y responsabilidades de cada cargo.

4.2 Funciones

Los establecimientos fabricantes deben tener delimitadas las siguientes funciones, las que deberán asignarse bajo la dirección de un profesional idóneo.

4.2.1 Dirección técnica.

4.2.2 Producción.

4.2.3 Aseguramiento y control de calidad.

4.2.4 Investigación y desarrollo (si aplica).

4.3 Funciones específicas

4.3.1 Funciones del Director técnico.

4.3.1.1 Representar el establecimiento fabricante ante la autoridad sanitaria.

4.3.1.2 Dirigir y evaluar la documentación y elaboración de lotes piloto para presentar solicitud de Registro Sanitario.

4.3.1.3 Verificar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias que aseguren la calidad del producto.

4.3.1.4 Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas, y otros procedimientos de control de la calidad.

4.3.1.5 Aprobar y controlar las actividades de producción y control de la calidad contratadas.

4.3.1.6 Asegurar que se lleve a cabo el programa de estabilidad, para establecer el período de vida útil de cada producto terminado.

4.3.1.7 Programar y dirigir las actividades de inducción y capacitación para el personal que ingresa al establecimiento fabricante.

4.3.1.8 Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

4.3.2 Funciones y responsabilidades del Jefe del Departamento de Producción.

4.3.2.1 Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, con el fin de obtener la calidad exigida.

4.3.2.2 Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado, y asegurar su estricto cumplimiento.

4.3.2.3 Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de la calidad.

4.3.2.4 Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos; asegurar que se lleven a cabo las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas comprobaciones se registren y que los informes estén disponibles.

4.3.2.5 Asegurar que se lleven a cabo la educación y capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

4.3.3 Funciones y Responsabilidades del Jefe del Departamento de Control de la calidad.

4.3.3.1 Aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel, y productos terminados.

4.3.3.2 Evaluar los registros de los lotes.

4.3.3.3 Verificar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias que aseguren la calidad del producto.

4.3.3.4 Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas, y otros procedimientos de control de la calidad.

4.3.3.5 Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato.

4.3.3.6 Vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos.

4.3.3.7 Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control.

4.3.3.8 Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

4.4 Funciones compartidas por producción, control de calidad y aseguramiento de la calidad

4.4.1 Los jefes de los departamentos de producción, aseguramiento y control de la calidad compartirán responsabilidades relacionadas con la calidad. Según la reglamentación colombiana y las particulares de cada empresa, éstas incluirán:

4.4.1.1 Autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones.

4.4.1.2 Vigilancia y control del lugar de fabricación.

4.4.1.3 Higiene de la planta.

4.4.1.4 Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis.

4.4.1.5 Capacitación al personal, incluyendo los principios de la garantía de calidad y su aplicación.

4.4.1.6 Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales.

4.4.1.7 Aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales.

4.4.1.8 Establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.

4.4.1.9 Retención de registros.

4.4.1.10 Vigilancia del cumplimiento con las exigencias de las BPMRNv.

4.4.1.11 Inspección, investigación y obtención de muestras con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.

4.5 Educación y capacitación

4.5.1 El fabricante debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto.

4.5.2 Además de la educación básica acerca de la teoría y práctica de las BPMRNv, el personal nuevo debe recibir capacitación y entrenamiento adecuado sobre las responsabilidades que se le asignen.

4.5.3 La educación debe ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad.

4.5.4 Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal, y deben ser aprobados por el jefe de producción y el de control de la calidad, según corresponda. Así mismo, se debe llevar un registro de dichos programas.

4.5.5 Debe ofrecerse programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe riesgo de contaminación, como por ejemplo, las áreas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos, sensibles y los que generan polvo.

4.5.6 Durante las sesiones de capacitación debe discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de la calidad, y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto.

4.5.7 Los visitantes y el personal no específicamente capacitado, deben ser bien informados, antes de entrar a las áreas de producción, acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas.

5. Saneamiento, higiene y salud ocupacional

5.1 Saneamiento e higiene

5.1.1 Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, deberá someterse a exámenes médicos. Además, el personal que realice inspecciones visuales debe someterse a exámenes oculares.

5.1.2 Todo el personal deberá recibir educación en las prácticas de higiene personal y salud ocupacional. En especial, se debe instruir al personal para que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se deben colocar carteles alusivos a esa obligación y se deben cumplir las instrucciones escritas.

5.1.3 Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada su salud y la calidad de los productos, no podrá hacer actividades de fabricación.

5.1.4 Se debe encarecer y educar a todos los empleados para que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos, o personal) que consideren que puedan influir negativamente en la calidad y seguridad de los productos.

5.1.5 Se debe evitar el contacto directo de las manos del operario con materias primas, materiales, envases primarios y productos intermedios o a granel.

5.1.6 Para asegurar la protección del producto y del personal contra la contaminación, éste debe vestir ropas adecuadas a las labores que realiza. Cada persona debe disponer de suficientes uniformes para permitir mantenerlos limpios, considerándose indispensable su cambio, cuantas veces sea necesario según la tarea particular que realicen o el estado de higiene lo exija.

5.1.7 Cada empresa implementará su propio sistema de uniformes (gorros, tapabocas, vestidos, overoles, zapatos, cubrezapatos etc.) de acuerdo con la operación y riesgo de la salud, de tal manera que garanticen la protección del trabajador y del producto con respecto a la contaminación cruzada y el riesgo de incrementar la contaminación de las áreas de producción. El uso de uniformes debe estar restringido a sus áreas de trabajo, no permitiéndose circular con ellos fuera de las áreas de trabajo.

5.1.8 Debe prohibirse el fumar, comer, beber, o masticar, como también el mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar, o bien medicamentos en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos y la seguridad del trabajador.

5.1.9 Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, se trate de gerentes, empleados temporales y permanentes, o no empleados, como por ejemplo: visitantes, administradores o inspectores.

5.1.10 Deben existir servicios de vestieres o vestideros, separados de los sanitarios, baños; adecuados en accesibilidad, cantidad, tamaño y elementos sanitarios suficientes, incluido agua potable, jabón, detergente, secadores y toallas desechables.

5.1.11 Todas las áreas asignadas a la producción y control deben mantenerse limpias y en condiciones sanitarias, asépticas y libres de roedores, aves, insectos etc.; los desperdicios y desechos serán oportunamente manejados en forma higiénica. La limpieza y saneamiento de estas áreas debe realizarse con personal encargado, capacitado y responsable para hacerlo.

5.1.12 Deben existir procedimientos escritos que asignen responsabilidades y metodología en saneamiento, describiendo en detalle las instrucciones de limpieza, equipos y materiales a ser utilizados.

5.1.13 Deben existir procedimientos escritos que describan la utilización de rodenticidas, insecticidas, fungicidas, fumigantes, agentes de limpieza y de saneamiento de acuerdo con las necesidades de la empresa. En dichos procedimientos deberán quedar claramente expresadas las medidas a tomar que prevengan la contaminación de equipos, instalaciones, materias primas, materiales, productos intermedios, productos en proceso y productos terminados.

5.1.14 Los procedimientos de higiene y saneamiento descritos en el presente capítulo deben ser extensivos a trabajos realizados por "terceros" o con empleados temporales, debiéndose prever los sistemas de auditoría que aseguren el mejor cumplimiento de los conceptos expuestos y de los que en su consecuencia se dicten. De hecho, sí cabe decirlo, es tanto o más importante cuidar su cumplimiento por extraños que por propios.

5.2 Salud ocupacional

5.2.1 La empresa tendrá un comité de salud ocupacional.

5.2.2 Debe tener un programa de salud ocupacional, fundamentalmente en el panorama de riesgos.

5.2.3 Debe tener plan de contingencia para cubrir el atributo de riesgo crítico, calificado según el mapa de riesgos.

5.2.4 Además de lo aquí expresado, son de obligatorio cumplimiento todas las normativas establecidas sobre salud ocupacional y seguridad industrial.

5.2.5 Cada empresa documentará lo concerniente a los factores de riesgo de acuerdo con los procesos.

6. Edificaciones e instalaciones

Las instalaciones deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y debe permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, con el fin de evitar la contaminación (cruzada, particulada y microbiológica), y en general toda situación que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

6.1 Generalidades

6.1.1 Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminación de materiales y productos.

6.1.2 Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos con base en recursos naturales, deben estar diseñadas y construidas de tal manera que faciliten el saneamiento adecuado. Cuando se alterne la fabricación con medicamentos de síntesis se deberán tener procedimientos de limpieza validados.

6.1.3 Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación, y se debe asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos. Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente, y en caso necesario, desinfectarse de acuerdo con procedimientos escritos y detallados.

6.1.4 La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben influir negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos con base en recursos naturales durante su fabricación y almacenamiento; o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

6.1.5 Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales.

6.2 Áreas accesorias

6.2.1 Las áreas destinadas a descanso y refrigerio (comedor) deben estar separadas y ser independientes de las demás.

6.2.2 Las instalaciones destinadas para guardar la ropa y el cambio de la misma, como también las de limpieza y arreglo personal, deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción y de almacenamiento.

6.2.3 Si fuere posible, los talleres deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, debe hacerse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente para tal efecto.

6.3 Áreas de almacenamiento

6.3.1 Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías, es decir, materiales de partida y de envasado, materiales intermedios y a granel, productos terminados, en cuarentena, autorizados para expedición, devueltos, o retirados del mercado, muestras de retención.

6.3.2 Las áreas de almacenamiento deben diseñarse y adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias y secas, y mantenidas a temperatura aceptable. En los casos en que se requieran condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas deben establecerse, controlarse y vigilarse.

6.3.3 En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo, (lugar cubierto y provisto de estibas), diseñarse y arrumarse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario antes de su almacenamiento.

6.3.4 Las áreas de cuarentena deben estar separadas, claramente marcadas y el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir a la cuarentena debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

6.3.5 Debe existir un área independiente de las demás, para el muestreo de las materias primas destinadas a productos y preparaciones no estériles, que tenga aire de confort filtrado y sistema de recolección de polvos, con el fin de evitar la contaminación cruzada en el momento de la toma de muestras.

6.3.6 El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o devueltos debe efectuarse en área separada.

6.3.7 Los envases y otros materiales impresos, deben almacenarse en un sitio seguro y que no induzca a confusión de los envases y etiquetas.

6.4 Área de pesaje

6.4.1 El pesaje puede ser parte del área de almacenamiento, del área de producción o estar independiente.

6.4.2 El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación se puede realizar en áreas separadas, destinadas a este propósito, pero puede también realizarse dentro del área de producción, cuando las circunstancias lo permitan, por ejemplo, en el caso del área de producción exclusiva para un solo producto.

6.5 Área de producción

6.5.1 Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Que permita un flujo lógico de materiales, personas y operaciones unitarias.

6.5.2 Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el proceso deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión, se evite la contaminación (cruzada y microbiológica), y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.

6.5.3 Las áreas donde se encuentran los envases primarios y los productos a granel intermedios, expuestos al ambiente, tendrán las superficies interiores (paredes, pisos, y cielorrasos) con un terminado suave y libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar y desinfectar.

6.5.4 Las tuberías, artefactos luminosos, puntos de ventilación, y otros servicios, deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción.

6.5.5 Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y no deben permitir la contracorriente. En lo posible se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable, ellos deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección.

6.5.6 Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, cualificada, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de la temperatura, y donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas, y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.

6.5.7 Las instalaciones de envasado de productos farmacéuticos con base en recursos naturales, deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones y contaminaciones (cruzada y microbiológicas).

6.5.8 Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.

6.5.9 Las áreas de producción deben estar delimitadas de acuerdo con las operaciones unitarias que se realicen.

6.6 Áreas de secado y molienda

6.6.1 El secado y molienda de material vegetal debe realizarse en áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción.

6.6.2 Esta área debe contar mínimo con recolectores de polvo y extracción de aire que garantice la protección del medio ambiente.

6.6.3 El personal que trabaja en estas áreas tendrá y usará los elementos de seguridad industrial necesarios (por ejemplo, protectores de oídos y máscara con filtro para protegerse del polvo).

6.7 Área de líquidos y semisólidos no estériles

Esta área comprende las secciones propias para la elaboración de extractos, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones, soluciones, ungüentos, cremas y geles.

6.8 Área de sólidos no estériles

6.8.1 Esta área puede estar compuesta por diferentes secciones que de acuerdo con el proceso unitario, pueden ser independientes o delimitadas por zonas: mezcla, granulación, compresión (tabletas), llenado de cápsulas y grageas. Además se contará con la zona de lavado de materiales y equipos necesarios para el buen desarrollo del proceso.

6.8.2 La limpieza de esta área entre una producción y otra, debe garantizar que no quedan residuos del producto anterior ni microorganismos patógenos.

6.9 Área de productos especiales

Algunos productos requerirán área especial como, por ejemplo, los productos de origen animal y biológico, en estas áreas será necesario tener aire cualificado con inyección y extracción. La calificación del área será la que corresponda a la naturaleza del producto y su forma farmacéutica.

6.10 Condiciones del aire y de ventilación para productos no estériles con base en recursos naturales

6.10.1 Productos clasificados como medicamentos no estériles.

6.10.1.1 Esta área corresponde a un área limpia.

6.10.1.2 Tener inyección de aire filtrado. Los filtros deberán tener entre 55 - 65% de eficiencia, de acuerdo con la norma ASHRAE 5276. La desinfección de esta área se validará, utilizando recuento de microorganismos del medio ambiente, frotis de superficies, de equipos y pisos.

6.10.2 Productos clasificados como cosméticos.

6.10.2.1 Tendrá mínimo aire de confort, siempre y cuando no se trate de productos destinados para el área de los ojos.

6.10.2.2 El aire debe ser filtrado. Los filtros deberán tener entre 35 - 45% de eficiencia, de acuerdo con la norma ASHRAE 5276. La desinfección de esta área se validará, utilizando recuento de microorganismos del medio ambiente, frotis de superficies, de equipos y pisos.

6.10.3 Productos con base en recurso natural clasificado como alimento.

6.10.3.1 Tendrá mínimo aire de confort.

6.10.3.2 El aire debe ser filtrado. Los filtros deberán tener entre 35 - 45% de eficiencia, de acuerdo con la norma ASHRAE 5276. La desinfección de esta área se validará, utilizando recuento de microorganismos del medio ambiente, frotis de superficies, de equipos y pisos.

6.10.4 Área de control de calidad.

6.10.4.1 Los laboratorios de análisis, que sirven de apoyo al sistema de control de calidad, deben estar separados de las áreas de producción con excepción del área para control en proceso que puede estar dentro del área de producción.

6.10.4.2 Las áreas donde se emplean métodos de prueba microbiológicos deben ser independientes de los análisis químicos.

6.10.4.3 Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar. Se debe contar con espacios adecuados para el almacenamiento para muestras, sustancias de referencia (si fuere necesario, con refrigeración) y registros.

6.10.4.4 En el diseño del laboratorio debe contemplarse:

6.10.4.4.1 El empleo de materiales de construcción resistentes y adecuados a las labores que allí se realizan.

6.10.4.4.2 Se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos.

6.10.4.4.3 Los laboratorios para pruebas biológicas deben contar con instalaciones independientes y servicios de aire independiente.

6.10.4.5 Podría ser necesario contar con un cuarto separado para los instrumentos, con el fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, la humedad excesiva, y otros factores externos, o bien para el caso de que sea necesario aislarlos.

6.10.5 Área de muestras de retención.

Es un área independiente de las demás de la planta donde deben estar todas las muestras de retención de materias primas y productos terminados. Su acceso debe estar restringido al personal de calidad. Esta área debe tener como mínimo control de humedad y temperatura.

7. Equipos y utensilios

7.1 Principio

Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar y mantener de conformidad con las operaciones que se realizarán. El diseño y ubicación de los equipos deben ser de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de cometer errores y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación (cruzada, particulada y microbiológica), y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

7.2 Generalidades

7.2.1 La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.

7.2.2 La tubería fija debe tener carteles que indiquen su contenido y, si es posible, la dirección de flujo.

7.2.3 Todas las tuberías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y, cuando se trata de gases y líquidos, debe prestarse especial atención a que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

7.2.4 Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del alcance y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un cronograma fijo.

7.2.5 Los equipos de producción deben ser diseñados, mantenidos y ubicados de tal forma que puedan usarse para los fines previstos.

7.2.6 El diseño de los equipos de producción debe ser tal que permita la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo.

7.2.7 Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados a los procedimientos de análisis previstos.

7.2.8 Deben seleccionarse instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.

7.2.9 Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.

7.2.10 Siempre que sea posible, los equipos defectuosos deben ser eliminados de las áreas de producción y de control de la calidad, o al menos identificados claramente como tales.

8. Mantenimiento y servicios

8.1 Mantenimiento

8.1.1 Podrá organizarse un departamento o sección dedicado exclusivamente al mantenimiento de equipos y maquinarias, contando con un taller dentro de un área físicamente delimitada y estratégicamente ubicada. En caso contrario, deberá tenerse el contrato respectivo con quien preste el servicio.

8.1.2 Un manual autorizado que contenga las instrucciones escritas para realizar el mantenimiento preventivo de cada una de las máquinas y equipos, así como de las instalaciones de los servicios, por ejemplo:

8.1.2.1 Las instrucciones deben incluir forma, periodicidad, método de registro, etc., de los trabajos realizados para el mantenimiento y arreglos eventuales de los equipos o máquinas.

8.1.2.2 Instrucciones escritas referidas a la atención de los distintos servicios: electricidad, agua, vapor, gas, aire comprimido, vacío, etc., si es del caso.

8.1.3 Los edificios serán mantenidos en buen estado de conservación, debiéndose realizar las operaciones necesarias sin demora y teniendo especial cuidado que las mismas no afecten a los productos ni al personal.

8.1.4 Las fuentes de los distintos tipos de agua deben ser mantenidas en condiciones apropiadas para que provean la calidad requerida según el destino de cada una de ellas.

8.1.5 El mantenimiento debe extenderse al control del suministro y al consumo de electricidad y gas, previniendo accidentes o deterioros de equipos o instalaciones.

8.1.6 El aire comprimido de producción, debe ser utilizado bajo permanente vigilancia para evitar contaminación con partículas físicas o microbianas, más allá de los niveles aceptados, si es del caso.

8.1.7 Las tareas de mantenimiento incluyen cumplir con los procedimientos escritos referidos a formas, periodicidad, etc., de atención de las instalaciones para:

8.1.7.1 Prevención de incendios y lucha contra el fuego.

8.1.7.2 Tratamiento de desechos líquidos y sólidos.

8.1.7.3 Otros (escapes tóxicos, etc.) que son obligatorios según normas propias o exigidas por reglamentaciones legales.

8.1.8 Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro, y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Debe indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que deba efectuarse una recalibración.

8.1.9 Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

8.2 Servicios

El departamento de mantenimiento, si lo hubiere, o una persona responsable se encargará de:

8.2.1 Suministro y tratamiento de agua.

8.2.2 Gas combustible.

8.2.3 Vapor.

8.2.4 Aire.

8.2.5 El manejo de basuras y desechos.

9. Materiales

El principal objetivo de un laboratorio de productos farmacéuticos con base en recursos naturales es elaborar productos terminados, mediante una combinación de materiales (recurso natural, sustancias auxiliares y materiales de envase y rotulado). Se debe prestar atención especial a los materiales empleados.

9.1 Generalidades

Todos los materiales que ingresen al establecimiento fabricante:

9.1.1 Deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución.

9.1.2 Deben almacenarse en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen (sistema FIFO).

9.2 Materias primas

9.2.1 La selección y adquisición de las materias primas es una operación importante que debe involucrar al personal que posea conocimientos idóneos acerca de los productos y sus proveedores, especialmente cuando se trate de adquirir el recurso natural.

9.2.2 Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que están debidamente calificados por el establecimiento fabricante y siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida, sean entregadas por éste a los productores y proveedores.

9.2.3 Quienes cultiven material vegetal deberán cumplir con las normas agrotecnológicas y cumplir con los requisitos de:

9.2.3.1 Cultivo para material vegetal para ser usado como planta medicinal.

9.2.3.2 Especificaciones para la identidad del material vegetal.

9.2.3.3 Especificaciones microbiológicas.

9.2.4 Cuando se trate de material vegetal el proveedor entregará al establecimiento fabricante un registro de calidad en el cual garantice la identidad, calidad microbiológica y los demás requisitos exigidos por el comprador.

9.2.5 En cada envío se deben revisar los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío, y las etiquetas del proveedor.

9.2.6 Se deben revisar todos los documentos y materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores deben limpiarse si fuere necesario y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.

9.2.7 Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación.

9.2.8 Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo, y aprobación.

9.2.9 Las materias primas del área de almacenamiento deben ser etiquetados adecuadamente. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo:

9.2.9.1 El nombre con que ha sido designado el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia.

9.2.9.2 El(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor, y si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s).

9.2.9.3 Siempre que sea apropiado, se debe indicar la condición de los contenidos (por ejemplo: en cuarentena, en análisis, aprobados, rechazados, devueltos y retirados).

9.2.9.4 Cuando corresponda, la fecha de vencimiento, o la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba.

9.2.10 En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma legible.

9.2.11 Se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.

9.2.12 Se deben utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad, y que estén dentro de su tiempo de utilización.

9.2.13 El peso y volumen de cada material despachado debe ser controlado y esta operación debe registrarse.

9.2.14 Los materiales despachados para cada lote del producto final deben mantenerse juntos, y deben ser etiquetados como tales, en forma visible.

9.3 Materiales para el envasado

9.3.1 La adquisición, manipulación y control de los materiales primarios y de los materiales de envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas.

9.3.2 Se debe prestar especial atención a los materiales de envasado impresos. Deben almacenarse en condiciones seguras, con el fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Para evitar confusión, las etiquetas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes. Los materiales de envasado deben entregarse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

9.3.3 A cada envío o lote de material impreso y de material primario de envase se le debe asignar un número de lote.

9.3.4 Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido, y debe registrarse el destino que se le asigna.

9.3.5 Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de envasado deben ser inspeccionados y aprobados por control de calidad, en relación con la cantidad, identidad, y conformidad con la respectiva orden de acondicionamiento.

9.4 Productos intermedios y a granel

9.4.1 Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas.

9.4.2 Al ser recibidos, los productos intermedios y a granel, deben ser manejados como si fueran materias primas.

9.5 Productos terminado

Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su aprobación final, después de lo cual deben almacenarse en las condiciones establecidas por el fabricante para la distribución.

9.6 Materiales rechazados y recuperados

9.6.1 Los materiales y productos rechazados deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o eliminados. Cualquiera que sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

9.6.2 Sólo en casos excepcionales habrán de reprocesarse los productos rechazados. El reprocesado será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reprocesado, y asignarse un nuevo número al lote reprocesado.

9.6.3 Para poder recuperar e introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, se necesita una autorización previa del director técnico, jefe de producción y control de calidad. La recuperación de un lote por ese medio, debe hacerse de conformidad con un procedimiento determinado, una vez que se hayan evaluados los riesgos, inclusive la posibilidad de que la operación influya en el tiempo de conservación del producto. La recuperación del lote debe registrarse.

9.6.4 El departamento de control de la calidad debe tener presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado, o bien de un producto en el cual se haya incorporado y recuperado un producto reprocesado.

9.7 Productos para destrucción

Los productos rechazados que deben ser destruidos, de acuerdo con el procedimiento previsto, se identificarán y almacenarán separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino.

9.8 Productos devueltos

Para los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos se debe especificar la causa de la devolución y se seguirá el procedimiento escrito para cada caso.

9.9 Reactivos y medios de cultivo

9.9.1 Todos los reactivos y medios de cultivo deben registrarse al recibirse o al prepararse. Es necesario verificar la fecha de vencimiento.

9.9.2 Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con los procedimientos escritos y deben etiquetarse adecuadamente. En la etiqueta se debe indicar la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la revalidación y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe estar firmada y fechada por la persona que haya preparado el reactivo.

9.9.3 Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos, con el fin de verificar si los medios de cultivos son apropiados. El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos debe ser apropiado para la sensibilidad requerida.

9.10 Sustancias de referencia

9.10.1 Las sustancias de referencia pueden estar disponibles en forma de sustancias de referencia oficiales, sustancias de referencia preparadas y validadas por el fabricante y como patrón de referencia herbario.

9.10.2 Deben mantenerse en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto; esta condición es de estricto cumplimiento, cuando la sustancia de referencia es material vegetal, que ha sido clasificado previamente por un herbario acreditado.

9.10.3 Las sustancias de referencia oficiales y las preparadas, identificadas, y calificadas por el laboratorio deben guardarse en un lugar fresco, seco y protegido de la luz durante el tiempo de almacenamiento.

9.11 Materiales desechados

9.11.1 Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados a ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en contenedores de adecuado diseño, separados, y cerrados, de conformidad a la legislación colombiana.

9.11.2 No se debe permitir la acumulación de materiales desechados. Deben ser recolectados en recipientes adecuados, para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios, y deben ser eliminados en forma inocua y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes.

9.11.3 No se debe permitir que insecticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales de procesado, y productos terminados.

10. Documentación

La documentación idónea es una parte esencial del sistema de aseguramiento y garantía de la calidad y por lo tanto debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPMRNv.

Tiene por objeto definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer, como y cuando hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote y proporcionar a la auditoría los medios necesarios para investigar acerca de la historia de los lotes producidos cuando sea necesario. El diseño y la utilización de un documento dependen del fabricante, se recomienda que finalizada una producción los documentos sean archivados en un registro maestro, lo que será muy útil en la verificación de la trazabilidad.

10.1 Generalidades

10.1.1 Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.

10.1.2 Los documentos deben ser aprobados, firmados, y fechados por las personas autorizadas.

Ningún documento debe modificarse sin autorización previa.

10.1.3 El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: deben expresarse claramente el título, la naturaleza y el propósito.

10.1.4 Deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.

10.1.5 Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de versiones atrasadas de documentos ya modificados.

10.1.6 Cuando en un documento deban ingresarse datos, éstos deben ser claros, legibles, e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.

10.1.7 Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada y fechada, y debe permitir leer la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, debe expresarse el motivo de la modificación.

10.1.8 Debe mantenerse un registro de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que se puedan conocer todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos de operación, se deben mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de vencimiento del producto acabado.

10.1.9 Está permitido hacer registros por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos de operación detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles, y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos al computador o modificar los existentes, y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse una clave u otro medio de restringirlo, y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, impresos, u otros medios. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.

Se debe recordar cuando se utilice este sistema que exige la capacitación en el manejo del mismo y que al igual que en todos los procesos farmacéuticos, debe existir un procedimiento escrito para el manejo del mismo.

10.2 Documentos exigidos

10.2.1 Etiquetas

10.2.1.1 Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos, o instalaciones deben ser claras e inequívocas, y preparadas de conformidad con el formato establecido por el fabricante; a menudo resulta conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de las palabras, que indiquen la condición del producto (por ejemplo aprobado, rechazado, en cuarentena).

10.2.1.2 Todos los productos farmacéuticos con base en recursos naturales deben ser identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida por la legislación Colombiana.

10.2.1.3 Para las sustancias de referencia, la etiqueta y documento adjunto debe indicar la concentración, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fecha en que el cierre se abre por primera vez, y condiciones de almacenamiento, en los casos apropiados.

10.3 Especificaciones y procedimientos de prueba

10.3.1 Los procedimientos de prueba descritos en los documentos deben ser comprobados en el contexto de las instalaciones disponibles antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes (validación).

10.3.2 Deben establecerse especificaciones adecuadamente autorizadas y fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza, y calidad, tanto para las materias primas y de envasado como para los productos terminados; cuando sea apropiado, se establecerán también especificaciones para los productos intermedios y a granel. Deben incluirse también especificaciones para agua, disolventes y reactivos (ácidos y bases, por ejemplo) usados en la producción.

10.3.3 Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de aseguramiento y control de la calidad.

10.3.4 Las especificaciones se revisarán en forma periódica para actualizarlas de acuerdo con las nuevas ediciones de la farmacopea adoptadas oficialmente en Colombia u otros compendios oficiales.

10.3.5 En el laboratorio de control de la calidad deben estar a disposición farmacopeas, sustancias de referencia, espectros de referencia, patrones herbarios y otros materiales de referencia.

10.4 Especificaciones para las materias primas y material de envase

10.4.1 Las especificaciones para las materias primas, envases primarios y envases impresos, deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de estos materiales, incluyendo:

10.4.1.1 El nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna.

- 10.4.1.2 La referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea.
- 10.4.1.3 Normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación.
- 10.4.1.4 Pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como: Datos referentes al proveedor y al cultivador o productor original de los materiales cuando sea factible.
- 10.4.2 Una muestra de los materiales impresos.
- 10.4.3 Instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos; condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse.
- 10.4.4 El tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.
- 10.4.5 Fecha de ingreso.
- 10.4.6 Los materiales para el envase deben estar conformes con las especificaciones, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen. Los materiales deben examinarse para verificar si no tienen defectos importantes, como también si las marcas que los identifican son correctas.
- 10.4.7 En los documentos que describen los procedimientos de prueba se debe indicar la frecuencia exigida para la revaloración de cada uno de las materias primas, según lo determine su estabilidad.
- 10.5 Especificaciones para productos intermedios y a granel
Se debe contar con especificaciones para los productos intermedios y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o comercializados, o si los datos obtenidos de los productos intermedios se utilizan en la evaluación del producto final. Dichas especificaciones deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos terminados, como corresponda.
- 10.6 Especificaciones para productos terminados
Las especificaciones para productos terminados deben incluir:
 - 10.6.1 El nombre designado del producto y el código de referencia, si corresponde.
 - 10.6.2 El nombre científico cuando se trate de material vegetal.
 - 10.6.3 La fórmula o una referencia a la fórmula.
 - 10.6.4 Una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase.
 - 10.6.5 Instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos.
 - 10.6.6 Las normas de calidad incluyendo los límites de aceptación.
 - 10.6.7 Condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable.
 - 10.6.8 Tiempo de vida útil.
- 10.7 Fórmula maestra
 - 10.7.1 La fórmula maestra autorizada deberá existir para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado.
 - 10.7.2 La fórmula maestra deberá incluir:
 - 10.7.2.1 Nombre completo del producto, con el código y referencia del producto, dado en las especificaciones.
 - 10.7.2.2 Descripción de la forma farmacéutica, dosis, contenido del recurso natural utilizado, si es herbario especificar si se trata del extracto, planta molida o parte de la misma y tamaño del lote.
 - 10.7.2.3 Lista de todos los materiales auxiliares (excipientes) a ser utilizados - con nombre genérico cuando sea aplicable y la cantidad de cada uno. Si la sustancia es exclusiva indicar el nombre y la referencia.
 - 10.7.2.4 Las especificaciones esperadas para el producto final, con los límites de aceptación; y las de los productos intermedios relevantes, cuando sea aplicable.
 - 10.7.2.5 Descripción de los procesos y localización de los principales equipos a ser utilizados.
 - 10.7.2.6 El método o referencia de los métodos, utilizados en las actividades de preparación crítica de los equipos, previas a la fabricación. Por ejemplo limpieza (especialmente después de la elaboración o cambio de producto), acondicionamiento, calibración, esterilización, etc.
 - 10.7.2.7 Descripción detallada, paso a paso, de las instrucciones del proceso (por ejemplo chequeo de materiales, pretratamiento, secuencia de la adición de materiales, tiempo de mezclas, temperaturas, etc.).
 - 10.7.2.8 Las instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivos límites.
 - 10.7.2.9 Cuando sea necesario, los requisitos para almacenamiento del producto, incluyendo el envase, etiquetas y las condiciones especiales de almacenamiento.
 - 10.7.2.10 Las precauciones especiales que deben observarse.
- 10.8 Instrucciones de envasado

10.8.1 Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase, y tipo de producto. Normalmente ellas deben incluir o hacer referencia a:

10.8.1.1 El nombre del producto.

10.8.1.2 Una descripción de su forma farmacéutica, concentración del recurso natural, cuando sea el caso y método de aplicación, cuando corresponda.

10.8.1.3 El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso, o volumen del producto en el recipiente final.

10.8.1.4 Una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado.

10.8.1.5 Cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales impresos de envasado correspondientes, con indicación del lugar donde se ha colocado el número de lote y la fecha de vencimiento del producto.

10.8.1.6 Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, para cerciorarse que la línea de producción esté en condiciones adecuadas, antes de comenzar las operaciones.

10.8.1.7 Una descripción de la operación de procesado, incluyendo cualquier operación subsidiaria importante, y de los equipos a ser usados.

10.8.1.8 Detalles acerca de los controles durante el procesado, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad.

10.9 Registros del proceso

10.9.1 Debe mantenerse un registro del proceso realizado para cada lote fabricado. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia. El método de preparación de tales registros debe diseñarse de tal forma que se eviten los errores de transcripción.

10.9.2 Antes de comenzar un proceso, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos, y materiales correspondientes al proceso anterior, que ya no se requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

10.9.3 Durante el proceso y en el momento en que se lleva a cabo cada acción, deben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones realizadas. Los datos exigidos son:

10.9.3.1 El nombre del producto y el número del lote que se está fabricando.

10.9.3.2 Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes, y de la terminación de la producción.

10.9.3.3 El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.

10.9.3.4 Las iniciales del (los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y, cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó (verificaron) cada una de estas operaciones (por ejemplo control de peso), deben estar registradas de acuerdo con el procedimiento establecido.

10.9.3.5 El número de lote y/o número de análisis de control, y las cantidades de cada uno de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado).

10.9.3.6 Cualquier operación o hecho relacionado con el procesado y los equipos utilizados.

10.9.3.7 Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya(n) efectuado, como también los resultados obtenidos.

10.9.3.8 La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.

10.9.3.9 Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.

10.10 Registro del envasado

10.10.1 Debe mantenerse un registro del envasado para cada uno de los lotes o partes de ellos procesados. Dicho registro debe basarse en las instrucciones para el envase, y el sistema de preparación del mismo debe tener por objeto evitar los errores de transcripción.

10.10.2 Antes de comenzar una operación de envasado, debe verificarse que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos anteriores, documentos, y materiales que no se

requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

10.10.3 La siguiente información debe registrarse en el momento de efectuarse cada acción, y debe identificarse claramente a la persona responsable mediante su firma o clave electrónica:

10.10.3.1 El nombre del producto, el número de lote y la cantidad de material a granel a ser envasado, como también el número de lote, la cantidad de producto terminado que se espera obtener, la cantidad real obtenida y la conciliación.

10.10.3.2 La fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado.

10.10.3.3 El nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado.

10.10.3.4 Las iniciales de los operadores de cada una de las etapas significativas.

10.10.3.5 Los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las instrucciones para el envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado.

10.10.3.6 Los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de envasado utilizadas, y de ser necesario, las instrucciones para dejar el producto sin envasar, o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de un producto que no se haya envasado.

10.10.3.7 Muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de vencimiento, y cualquier otro dato impreso.

10.10.3.8 Notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable.

10.10.3.9 Las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados y los productos a granel, comercializados, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas con el fin de hacer posible una adecuada conciliación.

10.11 Procedimientos de operación (normalizados) y registros

10.11.1 Deben establecerse procedimientos normalizados para escribir los documentos, por ejemplo fecha y código de lotes.

10.12 Deben establecerse procedimientos de operación y registros para la recepción de cada envío de materias primas, de materiales primarios y de envases impresos.

10.13 Los registros de recepción deben incluir:

10.13.1.1 El nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes.

10.13.1.2 El nombre y/o código dado al material en el lugar de recepción (si es diferente al indicado en el numeral anterior).

10.13.1.3 La fecha de recepción.

10.13.1.4 El nombre del proveedor y de ser posible, el del fabricante.

10.13.1.5 El número de lote o referencia usado por el fabricante.

10.13.1.6 La cantidad total recibida y el número de recipientes recibidos.

10.13.1.7 El número asignado al lote después de su recepción.

10.13.1.8 Cualquier comentario que sea pertinente (por ejemplo la condición en que se encuentran los recipientes).

10.13.2 Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el etiquetado interno, la cuarentena, el almacenamiento de las materias primas, envases y otros materiales, para los que sea necesario hacerlo.

10.13.3 Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para cada instrumento y equipo. Además, debe colocarse la transcripción escrita de los mismos cerca de dichos instrumentos y equipos, para que puedan ser consultadas.

10.13.4 Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.

10.13.5 Las instrucciones referentes al muestreo deben incluir:

10.13.5.1 El método y el plan de muestreo.

10.13.5.2 El equipo a ser empleado.

10.13.5.3 Precauciones que deben tomarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad.

10.13.5.4 Las cantidades de las muestras a ser recogidas.

10.13.5.5 Instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra.

10.13.5.6 El tipo de recipientes a usarse para las muestras y si son recipientes aptos para el muestreo aséptico o para el muestreo normal;

10.13.5.7 Precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril y nocivo.

10.13.6 Debe establecerse un procedimiento normalizado de operación que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes, con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel y terminado se identifique con un número de lote específico.

10.13.7 Los procedimientos normalizados de operaciones para la numeración de los lotes que se apliquen a la etapa de procesado y a la etapa respectiva de envasado deben estar relacionados entre sí.

10.13.8 Al establecer un procedimiento normalizado de operación para la numeración de los lotes se debe asegurar que no se repitan los mismos números de lotes; esto se aplica también al reprocesado.

10.13.9 La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente (por ejemplo en un libro diario de operaciones). En el registro debe incluirse la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.

10.13.10 Deben adoptarse los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.

10.13.11 Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes datos:

10.13.11.1 El nombre del material o producto y cuando corresponda, de la forma farmacéutica.

10.13.11.2 El número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor.

10.13.11.3 Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.

10.13.11.4 Los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencia a las especificaciones (límites).

10.13.11.5 Las fechas de los análisis.

10.13.11.6 Las iniciales registradas de las personas que efectuaron los análisis.

10.13.11.7 Las iniciales registradas de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda.

10.13.11.8 Una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto), la fecha y la firma de la persona designada como responsable.

10.13.12 Deben establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto terminado por la persona autorizada.

10.13.13 Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto, con el fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario una investigación retrospectiva.

10.13.14 Deben establecerse procedimientos de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:

10.13.14.1 Ensamblaje de equipos y su comprobación.

10.13.14.2 Equipos para análisis y su calibración.

10.13.14.3 Mantenimiento, limpieza, y saneamiento.

10.13.14.4 Cuestiones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta, e higiene.

10.13.14.5 Control del medio ambiente.

10.13.14.6 Control de animales e insectos nocivos.

10.13.14.7 Quejas.

10.13.14.8 Retiros de productos del mercado.

10.13.14.9 Devoluciones.

10.13.15 Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables y en ellos deben registrarse de forma apropiada las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones.

10.13.16 Deben registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes e indispensables y las áreas en que han sido procesados los productos.

10.13.17 Deben establecerse por escrito procedimientos mediante los cuales se asigne la responsabilidad por el sanitización, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos, materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de la limpieza. Dichos procedimientos escritos deben cumplirse.

11. Producción y control de la calidad

11.1 Buenas prácticas de producción

De conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, en las operaciones de producción se deben cumplir procedimientos claramente definidos, con el fin de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

11.2 Generalidades

11.2.1 Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos e instrucciones escritas y registrar las operaciones que tengan determinado este procedimiento.

11.2.2 Siempre que sea posible, debe evitarse cualquier desconocimiento de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta debe ser aprobada por escrito por la persona designada, con participación del departamento de control de la calidad, cuando se estime necesario.

11.2.3 Debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

11.2.4 No deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos en forma simultánea y dentro de la misma área de producción.

11.2.5 En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y cuando sea apropiado, las áreas utilizadas deben estar identificadas con carteles o de otra forma, que indique el producto o material que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

11.2.6 El acceso a la áreas de producción debe limitarse al personal autorizado y con la indumentaria apropiada.

11.2.7 Los controles durante el proceso se podrán realizar dentro del área de producción y no deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto.

11.2.8 No podrán fabricarse cosméticos ni alimentos en la misma área ni con los mismos equipos con los que se elaboran preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales. No obstante lo dispuesto anteriormente, podrán desarrollarse procesos de producción, en una misma área, siempre y cuando se cumpla lo siguiente:

11.2.8.1 Que la producción se realice por campañas, es decir, con intervalos de tiempo y limpieza adecuada entre una y otra producción.

11.2.8.2 El proceso deberá estar validado.

11.3 Prevención de la contaminación cruzada y microbiológica en la producción

11.3.1 Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.

11.3.2 Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto con otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental, surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de proceso, como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de las ropas de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y del producto.

11.3.3 Se debe evitar la contaminación cruzada y microbiológica, mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas:

11.3.3.1 Que se establezcan áreas aisladas, con diferenciales de presión y dotadas de extractores de aire, cuando se trate de productos farmacéuticos con base en recursos naturales clasificadas como medicamentos.

11.3.3.2 Que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado.

11.3.3.3 Que se utilice vestuario apropiado en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación.

11.3.3.4 Que se instituya un "sistema cerrado" de producción.

11.3.3.5 Que se empleen procedimientos de limpieza y de descontaminación de eficacia conocida para áreas y equipos.

11.3.3.6 Que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos.

11.3.3.7 Que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

11.3.4 Debe verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada y microbiológica. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos de operación.

11.3.5 Las áreas donde se procesan productos susceptibles de contaminación microbiana deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control Microbiológico.

11.4 Operaciones de procesado: Productos intermedios y a granel

11.4.1 Antes de iniciar una operación, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida, productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos, que no sean necesarios para la nueva operación (despeje de línea).

11.4.2 Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el proceso, así como los controles ambientales.

11.4.3 Deben adoptarse medidas que señalen la existencia de fallas en los equipos y servicios de apoyo (por ejemplo la provisión de agua y gas para los equipos). Los equipos defectuosos deben retirarse hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con los procedimientos normalizados y guardarse limpios y secos.

11.4.4 Los recipientes y envases deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio, partículas metálicas y polvo. Si el proceso de limpieza se hace con aire, debe incluir la aspiración.

11.4.5 Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

11.4.6 Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra, estén conectados correctamente, fabricados con materiales que no reaccionen con el producto y que permitan la sanitización.

11.4.7 Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada y otras tuberías, deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.

11.5 Operaciones de envasado

11.5.1 Al establecer un programa para envasar, se debe reducir al mínimo el riesgo de la contaminación (cruzada y microbiológica), de confusiones y de sustituciones. El envasado de un producto no debe hacerse muy cerca del envasado de otro producto distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos.

11.5.2 Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos, estén limpios, libres de productos, materiales y documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas, esta operación debe registrarse.

11.5.3 El nombre y el número de lote del producto que se está manejando deben ser colocados en cada estación o línea de envasado en un tamaño que facilite su lectura.

11.5.4 En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado. El tiempo máximo de permanencia será el establecido en el procedimiento de fabricación normalizado.

11.5.5 Se debe verificar si es correcta la impresión (por ejemplo de los códigos y fechas de vencimiento), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado. Esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

11.5.6 Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas y cuando se efectúa la impresión fuera de la línea de envasado o en operaciones de envasado manual. Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todas las etiquetas en la línea de producción, puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose de que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas, u otros aparatos similares, estén funcionando correctamente.

11.5.7 La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara y no debe borrarse o destefirse con facilidad.

11.5.8 El control de los productos en la línea de producción debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente:

11.5.8.1 Si es apropiada la apariencia general de los envases.

11.5.8.2 Si el volumen o peso de llenado es correcto.

11.5.8.3 Si se han usado los productos y materiales de envasado correctos.

11.5.8.4 Si la impresión se ha hecho debidamente.

11.5.8.5 Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea.

11.5.9 Las muestras recogidas de la línea de envasado durante el control en proceso deben ser devueltas.

11.5.10 Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado, se devolverán al proceso solamente cuando hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.

11.5.11 Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel, los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la distribución de los productos.

11.5.12 Una vez terminada una operación de envasado, todos los materiales sobrantes que tengan el código del lote deben ser eliminados y este hecho debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un procedimiento escrito.

12. Aseguramiento de calidad

12.1 Buenas prácticas en el control de la calidad

En el control de la calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones, y las pruebas, como también los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes y que no se autorice el uso de materiales ni el despacho de productos para su venta, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto.

12.2 Requisitos básicos de control de calidad

12.2.1 Se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, procedimientos aprobados, con el fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, productos intermedios, a granel, y terminados, y en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPMRNv.

12.2.2 Se debe obtener muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de la calidad o quien desempeñe sus funciones.

12.2.3 Los métodos de ensayo deben ser válidos.

12.2.4 Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores), que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección, ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.

12.2.5 Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa del producto, conforme con la descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes.

12.2.6 Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y terminados, para verificar si cumplen con las especificaciones. El examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.

12.2.7 No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su aprobación por la(s) persona(s) autorizada(s) sobre su conformidad con los requisitos de calidad establecidos. La autorización de circulación del lote deberá estar firmada conjuntamente por las personas autorizadas del departamento de producción y del departamento de control de la calidad.

12.2.8 Debe retenerse un número suficiente (que alcance para hacer dos ensayos), de materia prima y/o producto terminado para hacer posible un examen del producto en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el empaque final, a menos que dicho empaque sea excepcionalmente voluminoso.

12.2.9 El departamento de control de calidad tendrá como función principal:

12.2.9.1 Establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia normalizadas, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas operaciones deben efectuarse de acuerdo con los procedimientos escritos y se debe llevar un registro de las actividades.

12.2.10 La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento con las especificaciones del producto acabado, y el examen del producto final.

12.2.11 El personal encargado del control de la calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, de forma apropiada los trabajos de muestreo e investigación.

12.3 Control de materias primas, productos intermedios, a granel y terminados

12.3.1 En todas las pruebas deben cumplirse las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado debe ser verificado por el supervisor antes que el material o producto sea autorizado o rechazado.

12.3.2 Para que los resultados puedan inferirse a todo el lote de fabricación, las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento normalizado.

12.3.3 El muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto.

12.3.4 Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación y confusión de los materiales sometidos al muestreo. Deben estar limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales. Debe tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos y contaminantes.

12.3.5 Los equipos empleados en el muestreo deben limpiarse y si fuere necesario, esterilizarse, antes y después de cada uso, y deben almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.

12.3.6 Cada contenedor de muestra debe tener una etiqueta que indique:

12.3.6.1 El nombre del material sometido a muestreo.

12.3.6.2 El número del lote.

12.3.6.3 El número del contenedor de donde se ha recogido la muestra.

12.3.6.4 La firma de la persona que ha recogido la muestra.

12.3.6.5 La fecha del muestreo.

12.4 Requisitos exigidos en las pruebas

12.4.1 Materias primas, material de envase y acondicionamiento

12.4.1.1 Antes de autorizar el uso de materias primas y de materiales de envase y acondicionamiento, el jefe de control de la calidad debe verificar que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, pureza, y otros indicadores de calidad.

12.4.1.2 Una muestra proveniente de cada contenedor de materia prima debe someterse a prueba de identidad.

12.4.1.3 Cada lote de envase y materiales de acondicionamiento impresos debe ser examinado inmediatamente después de su recepción y confrontando contra la especificación.

12.4.1.4 En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y una auditoría in situ de la capacidad del proveedor. Los certificados deben contener la siguiente información:

12.4.1.4.1 Identificación del proveedor, firma de funcionario competente y declaración de la idoneidad del primero.

12.4.1.4.2 Nombre y número de lote del material sometido a prueba.

12.4.1.4.3 Indicación de las especificaciones y métodos empleados.

12.4.1.4.4 Indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas.

12.5 Control Durante el Proceso. Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formarán parte del registro maestro de producción.

12.6 Productos terminados

12.6.1 Antes de la autorización de venta de cada lote de productos farmacéuticos, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote está conforme con las especificaciones establecidas para los productos terminados.

12.6.2 Los productos que no estén conformes con las especificaciones establecidas y con los criterios de calidad pertinentes deben ser rechazados. Pueden someterse algunos productos rechazados a un reprocesamiento, cuando esto sea viable, los productos reprocesados deben cumplir con todas las especificaciones y otros criterios de calidad definidos antes de que sean aceptados y autorizados.

12.7 Examen de los registros de producción

12.7.1 Los registros de producción y control deben ser examinados, y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, debe someterse a una investigación completa. Esta investigación debe, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y a otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.

12.7.2 Las muestras recogidas de cada lote de producto acabado deben ser retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de vencimiento. Normalmente los productos terminados

deben mantenerse en su envasado final y almacenados en las condiciones recomendadas. Las muestras de materias primas activas deben retenerse por un año por lo menos después de la fecha de vencimiento del correspondiente producto terminado. Siempre que su estabilidad lo permita, otras materias primas (salvo los disolventes, gases, y agua) deben retenerse por un mínimo de dos años. La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos debe ser suficiente para que éstos puedan ser sometidos a dos nuevos exámenes completos, como mínimo.

12.8 Estudios de estabilidad

El establecimiento fabricante debe garantizar la estabilidad de los productos que comercializa, así como establecer el tiempo de vida útil.

12.9 Validación

12.9.1 Los procesos de importancia crítica, como la limpieza, deben validarse prospectiva y retrospectivamente.

12.9.2 Siempre que se introduzcan cambios en una fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para garantizar y demostrar que son adecuados para el procesado habitualmente empleado y que utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida.

12.9.3 Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y la reproducibilidad del proceso.

12.10 Quejas y reclamos

12.10.1 Debe ser designada una persona que se responsabilice de atender todas las quejas y de decidir qué medidas deben adoptarse, conjuntamente con el personal de apoyo en esa tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la misma "persona autorizada", entonces ésta debe ser informada acerca de toda queja, averiguación, o retiro de productos.

12.10.2 Se debe contar con procedimientos escritos que establezcan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado en caso de queja referente a posibles defectos del mismo.

12.10.3 Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales, e investigada cuidadosamente. La persona responsable del control de calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.

12.10.4 Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, se debe tener en cuenta si otros lotes deben también controlarse para determinar si tienen el mismo defecto. En particular, deben someterse a control otros lotes que podrían contener sustancias reprocesadas provenientes del lote defectuoso.

12.10.5 Cuando sea necesario, debe efectuarse un seguimiento del producto, que podría incluir el retiro del producto, luego de la investigación y evaluación de la queja.

12.10.6 Se debe tomar nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y referirlas a los registros correspondientes al lote en cuestión.

12.10.7 Los registros de quejas deben ser revisados periódicamente para ver si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial, y que eventualmente justifique que el producto sea retirado del comercio.

12.10.8 Se debe informar a las autoridades competentes si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro, o cualquier otro problema serio de calidad.

12.11 Retiro de un producto

12.11.1 Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto, cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

12.11.2 Debe designarse a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos de venta y organización. Si esta persona es diferente a la persona encargada de la autorización de comercialización del producto, ésta debe ser informada acerca de toda operación de retiro.

12.11.3 Se debe establecer por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez, al menos al nivel de hospitales, farmacias, droguerías y tiendas naturistas.

12.11.4 Se debe notificar inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o sospechado.

12.11.5 Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas).

12.11.6 Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.

12.11.7 Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.

12.11.8 Deben darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.

12.12 Producción y análisis por contrato

12.12.1 La producción y el análisis por contrato deben ser definidos, mutuamente acordados y controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo, o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes. En el contrato debe establecerse claramente la forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote de productos destinados a la venta, o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades.

12.12.2 Generalidades

12.12.2.1 Todas las gestiones relacionadas con la fabricación y análisis contractuales, incluyendo cualquier cambio propuesto en las disposiciones técnicas o de otra índole, deben conformarse a la autorización de comercialización dada para el producto en cuestión.

12.12.2.2 Se debe contar con un contrato escrito que abarque la fabricación y/o análisis de productos, como también toda gestión técnica relacionada con los mismos.

12.12.3 El contrato debe permitir que el contratante someta a auditoría las instalaciones del contratista.

12.12.4 En el caso del análisis por contrato, la persona autorizada es la responsable de dar la aprobación final antes que se autorice la circulación del producto.

12.13 El contratante

12.13.1 El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas, y de asegurar, por medio del contrato, que se cumplan las BPMRN descritas en este manual.

12.13.2 El contratante habrá de facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de comercialización y a cualesquiera otros requisitos legales. El contratante debe asegurarse que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo, y las pruebas, que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales, o productos.

12.13.3 El contratante debe asegurarse que todos los productos procesados y los materiales entregados por el contratista están conformes con todas las especificaciones correspondientes o bien que la comercialización del producto haya sido aprobada por la(s) persona(s) autorizada(s).

12.14 El contratista

12.14.1 El contratista debe contar con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes, para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la fabricación de productos por terceros, debe contar con la autorización respectiva.

12.14.2 El contratista no podrá subcontratar o ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato, sin la previa evaluación y aprobación del contratante. En todo acuerdo entre el contratista y un tercero se deberá asegurar que éste tenga acceso a la misma información que el contratante, con respecto a la fabricación o análisis de productos.

12.14.3 El contratista debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

12.15 El contrato

12.15.1 Debe elaborarse un contrato que especifique las responsabilidades del contratante y del contratista con relación a la fabricación y control del producto. Las partes del contrato que se refieran a aspectos técnicos del mismo deben ser redactadas por personas competentes que tengan conocimientos suficientes en tecnología, análisis fisicoquímicos y microbiológicos y experiencia en las BPMRNv. Las partes contratantes deben manifestar su mutua conformidad con

todas las disposiciones relacionadas con la producción y análisis, las cuales deben conformarse con la autorización de comercialización.

12.15.2 En el contrato se debe estipular la forma en que la persona responsable de autorizar la circulación del producto asegurará que el lote ha sido fabricado conforme con las exigencias de la autorización de comercialización, lo cual ha sido comprobado.

12.15.3 En el contrato se debe estipular claramente quién (es) es (son) la(s) persona(s) responsable(s) de la adquisición, ensayo, y expedición de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el procesado; y del muestreo y análisis. Con respecto a los análisis, debe establecerse en el contrato si el contratista habrá de obtener muestras dentro de las instalaciones del fabricante.

12.15.4 Los registros relacionados con la fabricación, análisis y distribución, como también las muestras de referencia, deben permanecer en manos del contratante o bien estar a su disposición. En caso que se reciban quejas o se alberguen sospechas de que existen defectos en el producto, todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto, debe estar especificado en los procedimientos del contratante relacionados con el retiro del producto del mercado por defectos de fabricación, y deberá ser accesible para las partes contratantes.

12.15.5 En el contrato se debe describir el manejo de las materias primas, y productos a granel, intermedios y terminados, en caso de que sean rechazados. Se debe describir asimismo el procesamiento de información, si por el análisis efectuado según contrato se demuestra que el producto analizado debe ser rechazado.

13. Autoinspección

13.1 Condiciones generales

La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento por parte del fabricante de las BPMRNv en todos los aspectos de la producción y del control de calidad.

El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPMRNv y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, como por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando las autoridades oficiales de salud han anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPMRNv en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica.

El procedimiento de autoinspección debe documentarse, y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento. La autoinspección es especialmente útil en la fabricación de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales, ya que como son muy complejos los análisis químicos, es necesario considerar todas las actividades preventivas.

13.2 Puntos de la autoinspección

13.2.1 Deben prepararse instrucciones escritas referentes a la autoinspección, con el fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos:

13.2.1.1 Personal.

13.1.1.2 Instalaciones, inclusive las destinadas al personal.

13.1.1.3 Mantenimiento de edificios y equipos.

13.1.1.4 Almacenamiento de materias primas y productos terminados.

13.1.1.5 Equipos.

13.1.1.6 Producción, y controles durante el proceso.

13.1.1.7 Control de calidad.

13.1.1.8 Documentación.

13.1.1.9 Sanitización e higiene.

13.1.1.10 Programas de validación y revalidación.

13.1.1.11 Calibración de instrumentos o sistemas de medición

13.1.1.12 Procedimientos de retiro de productos del mercado.

13.1.1.13 Manejo de quejas.

13.1.1.14 Control de etiquetas.

13.1.1.15 Resultados de las autoinspecciones anteriores, y medidas correctivas adoptadas.

13.2 Equipo de autoinspección

La administración debe designar un equipo de autoinspección formado por personas locales expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPMRNv. Pueden integrar dicho equipo personas de la compañía o ajenas a ella.

13.3 Frecuencia de la autoinspección

La frecuencia de la autoinspección dependerá de las necesidades de cada compañía.

13.4 Informe de la Autoinspección

13.4.1 Una vez terminada la autoinspección debe prepararse un informe sobre la misma, el cual incluirá:

13.4.1.1 Resultados de la autoinspección.

13.4.1.2 Evaluación y conclusiones.

13.4.1.3 Medidas correctivas recomendadas.

13.5 Seguimiento

La administración de la compañía debe evaluar tanto la autoinspección como las medidas correctivas necesarias.

14. Auditoría de la calidad

Se propone complementar la autoinspección con una auditoría de calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el propósito específico de mejorarlo. Por lo general, la auditoría de la calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la compañía o bien a un equipo designado por la administración específicamente con ese fin. Dicha auditoría puede extenderse también a los proveedores y contratistas.

14.1 Auditoría de los proveedores

14.1.1 En el departamento de control de la calidad y en otros departamentos competentes recaerá la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar la responsabilidad de entregar materias primas y de envasado que reúnan las especificaciones establecidas.

Antes de que un proveedor sea aprobado e incluido en el kárdex de proveedores, debe ser evaluado. En esta evaluación se deben tener en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos (tanto el recurso natural como las sustancias auxiliares). Si es necesaria una auditoría, en ella debe determinarse la capacidad del proveedor de cumplir con las normas de buenas prácticas de cultivo (normas agrotécnicas) y las BPMRN con respecto a las materias primas y a los recursos naturales.

14.2 Auditoría interna de calidad

Tiene como propósito verificar si las actividades relacionadas con la calidad están conformes con lo especificado en el sistema de aseguramiento y control de la calidad. Estas actividades las desarrolla personal de la empresa.

Las acciones correctivas después de una auditoría interna deben documentarse.

14.3 Trazabilidad

Las razones para la identificación y la trazabilidad son variadas, pero en el caso de productos farmacéuticos con base en recursos naturales, sirve cuando es necesario efectuar el seguimiento de un producto, en el caso de un reclamo, por ejemplo.

14.3.1 Se debe establecer, documentar y mantener actualizados los procedimientos para identificar el producto, dónde fue distribuido, dónde está en un momento determinado.

14.3.2 A un lote de fabricación puede verificarse la trazabilidad con los siguientes elementos (entre otros):

14.3.2.1 Registro maestro de producción

14.3.2.2 Entradas en tarjetas de trabajo.

14.3.2.3 Facturas con el número de lote entregado.

14.3.2.4 Seguimiento por computador.