

MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCION 4594

(diciembre 10 de 2007)

por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos Homeopáticos y se dictan otras disposiciones.

El Ministro de la Protección Social, en ejercicio de sus atribuciones legales, en especial las que le confiere el artículo 9º del Decreto 3554 de 2004 y en el artículo 2º del Decreto 205 de 2003 y,

CONSIDERANDO:

Que el artículo 9º del Decreto 3554 de 2004, establece que los laboratorios farmacéuticos homeopáticos dedicados a fabricar, producir, envasar y empacar medicamentos homeopáticos, para su funcionamiento, deberán cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos que para el efecto adopte o expida el Ministerio de la Protección Social;

Que las Buenas Prácticas de Manufactura son medidas establecidas para asegurar la calidad de los productos y el manejo de los riesgos inherentes a la fabricación que no pueden ser detectados únicamente con el control de calidad, siguiendo pautas que permiten dispensar, fabricar, envasar, acondicionar, analizar, almacenar y distribuir los medicamentos homeopáticos de manera uniforme y controlada, constituyéndose en un elemento fundamental para la seguridad del producto y del consumidor del mismo;

En mérito de lo expuesto este Despacho,

RESUELVE:

Artículo 1º. Expedir el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, el cual se encuentra contenido en el anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución.

Artículo 2º. Hasta tanto no se expida una reglamentación especial que regule lo relacionado con las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos considerados de origen biológico, se deberá dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 39 del Decreto 3554 de 2004 o a la norma que lo modifique, adicione o sustituya.

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

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 10 de diciembre de 2007.

El Ministro de la Protección Social,

Diego Palacio Betancourt.

ANEXO
MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA
DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS
INTRODUCCION

Este manual está dirigido a fabricantes y acondicionadores de medicamentos homeopáticos ubicados en el territorio nacional o en el exterior y que comercialicen y distribuyan estos productos en el país y será empleado como marco técnico de referencia para la evaluación del cumplimiento de los requisitos establecidos en las Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica de Medicamentos Homeopáticos, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

Las Buenas Prácticas de Manufactura, son medidas establecidas para asegurar la calidad de los productos y el manejo de los riesgos inherentes a la fabricación que no pueden ser detectados únicamente con el control de calidad, siguiendo pautas que permiten dispensar, fabricar, envasar, acondicionar, analizar, almacenar y distribuir los medicamentos homeopáticos de manera uniforme y controlada, constituyéndose en un elemento fundamental para la seguridad del producto y del consumidor del mismo.

En la estructura del presente documento se encuentran contemplados los aspectos que pueden llegar a afectar de manera directa e indirecta el sistema de gestión de calidad del establecimiento y la calidad del producto, que pueden clasificarse en las llamadas cuatro Ms: Mano de obra, Maquinaria, Métodos y Materiales.

CAPITULO I
Definiciones

1.1. **Area Limpia.** Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con 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.

1.2. **Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, (BPMMH).** Son las normas, procesos y procedimientos de carácter técnico establecidos por el Ministerio de la Protección Social, con el fin de garantizar la calidad y seguridad en la elaboración y manufactura de los medicamentos homeopáticos.

1.3. **Calibración.** El conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición y los valores representados por una medida material y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.

1.4. **Cepa homeopática o tintura madre.** Es todo preparado primario debidamente estandarizado y estabilizado, proveniente de materias primas de origen animal, vegetal o mineral, usado como punto de partida para la preparación de las diluciones homeopáticas.

1.5. **Certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos.** Es el documento expedido por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima, previa inspección, en el cual se indica que el establecimiento fabricante cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos adoptadas o expedidas por el Ministerio de la Protección Social.

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

1.7. **Conciliación.** Comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales, entre la cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados y la cantidad realmente producida o empleada.

1.8. **Contaminación cruzada.** Contaminación de materia prima, producto intermedio o producto terminado, con otro material de partida o producto durante la producción.

1.9. **Control durante el procesado.** Controles efectuados 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 procesado.

1.10. **Cuarentena.** Estado de las materias primas, materiales de envase y empaque, productos a granel o terminados, aislados por medios físicos o por otros medios eficaces, mientras se espera una decisión acerca de su autorización, rechazo o reprocesamiento.

1.11. **Envasado.** Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto terminado. El llenado estéril no sería considerado normalmente como parte del envasado, ya que se entiende por producto a granel el contenedor primario lleno, pero que aún no haya sido sometido al envasado final.

1.12. **Especificaciones.** Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

1.13. **Esclusa de aire.** Un lugar cerrado, con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más habitaciones que sean, por ejemplo, de diferentes grados de limpieza, que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichas habitaciones cuando se precisa ingresar a ellas. Una esclusa de aire está destinada para el tránsito de personas, materiales o equipos.

1.14. **Excipiente.** Es aquella sustancia o mezcla de estas que en las concentraciones contenidas en una forma farmacéutica, no presenta actividad farmacológica significativa. El excipiente sirve para dar forma, tamaño y volumen a un producto y para comunicarle estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del preparado homeopático.

1.15. **Fabricación.** Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, autorización de circulación, almacenamiento, embarque de productos terminados y los controles relacionados con estas operaciones.

1.16. **Fabricante.** Compañía que lleva a cabo al menos una de las etapas de la fabricación.

1.17. **Fórmula maestra.** Documento (o conjunto de documentos) que especifica las materias primas y materiales de envasado con sus cantidades, y una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto terminado, como también las instrucciones para el procesado y el control durante el mismo.

1.18. **Laboratorio farmacéutico homeopático.** Es el establecimiento farmacéutico que se dedica a la investigación, fabricación, envase, empaque, análisis, control y/o aseguramiento de la calidad de cepas homeopáticas, tinturas madres, materias primas, formas farmacéuticas y/o medicamentos homeopáticos, en cantidades industriales, para su distribución y comercialización.

1.19. **Liberación.** Aprobación del fabricante para comercialización, de uno o varios lotes de producto terminado, con base en la verificación que se le hace a los registros de producción y de control de calidad que soportan que el o los lotes producidos han sido fabricados y controlados conforme a especificaciones de registro sanitario.

1.20. **Lote.** Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de estos, 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 más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

1.21. **Materia prima.** Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, para el caso del presente manual de un medicamento homeopático, excluyendo los materiales de envasado.

1.22. **Material de envasado.** 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.

1.23. **Medicamento homeopático.** Es el preparado farmacéutico obtenido por técnicas homeopáticas, conforme a las reglas descritas en las farmacopeas oficiales aceptadas en el país, con el objeto de prevenir, aliviar, curar, tratar una enfermedad y/o rehabilitar un paciente. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto estos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.

1.24. **Medicamento homeopático alterado.** Se entiende por medicamento homeopático alterado el que se encuentre en una de las siguientes situaciones:

1.24.1. Cuando se le hubiere sustraído total o parcialmente o reemplazado los elementos constitutivos de la composición oficialmente aprobada o cuando se le hubieren adicionado sustancias que puedan modificar sus efectos o sus características farmacológicas, fisicoquímicas u organolépticas.

1.24.2. Cuando hubiere sufrido transformaciones en sus características fisicoquímicas, biológicas, organolépticas o en su valor terapéutico por causa de agentes químicos, físicos o biológicos.

1.24.3. Cuando se encuentre vencida la fecha de expiración correspondiente a la vida útil del producto.

1.24.4. Cuando el contenido no corresponde al autorizado o se hubiere sustraído del original total o parcialmente.

1.24.5. Cuando por su naturaleza no se encuentra almacenado o conservado de acuerdo con las especificaciones establecidas por el fabricante.

1.25. **Medicamento homeopático fraudulento.** Se entiende por medicamento homeopático fraudulento, el que se encuentra en una de las siguientes situaciones:

1.25.1. Cuando fuere elaborado por un laboratorio farmacéutico Homeopático que no tenga Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica de Medicamentos Homeopáticos o Certificado de Capacidad de Producción, según corresponda.

1.25.2. Cuando fuere el medicamento elaborado por laboratorio farmacéutico homeopático que no tenga autorización para su fabricación, en el registro sanitario respectivo.

1.25.3. Cuando el medicamento no provenga del titular del registro sanitario, del importador, del laboratorio farmacéutico fabricante o del distribuidor o vendedor autorizado.

1.25.4. Cuando el medicamento utilice un envase, empaque o rótulo diferente al autorizado.

1.25.5. Cuando el medicamento introducido al país no cumpla con los requisitos técnicos y legales establecidos en el presente decreto y demás normas que la modifiquen, adicionen o sustituyan.

1.25.6. Cuando el medicamento no se encuentre amparado con registro.

1.26. **Medicamento homeopático complejo.** Es el medicamento homeopático obtenido a partir de dos o más medicamentos homeopáticos simples.

1.27. **Medicamento homeopático simple.** Es el medicamento homeopático preparado a partir de una sola cepa homeopática o tintura madre conforme a una de las farmacopeas oficiales en Colombia que lo contenga.

1.28. **Nosodes.** Son medicamentos homeopáticos preparados a partir de fluidos o tejidos patológicos o de microorganismos, con el cumplimiento de los requisitos técnicos de fabricación para ello.

1.29. **Número de lote.** Una combinación definida de números y/o letras que identifique específicamente un lote de producto en las etiquetas, registros de lotes, certificados de análisis, etc.

1.30. **Persona autorizada para la liberación del producto.** Una persona responsable de autorizar la circulación de los lotes del producto terminado para su venta, por medio de la evaluación completa del registro de lote incluyendo los certificados de análisis del mismo.

1.31. **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 esta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.

1.32. **Proceso crítico:** Proceso que puede causar variación en la calidad y seguridad del medicamento homeopático.

1.33. **Producto terminado.** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el contenedor final y el etiquetado.

1.34. **Producto a granel.** Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, hasta el envasado final, pero sin incluir este último. Excepto para inyectables.

1.35. **Producto devuelto** Producto terminado enviado de vuelta al fabricante.

1.36. **Producto intermedio.** Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto a granel.

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

1.38. **Registro sanitario.** Es el documento público expedido por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima, o la autoridad delegada, previo el procedimiento tendiente a verificar el cumplimiento de los requisitos técnicos-legales establecidos en el presente decreto, el cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expender medicamentos homeopáticos.

1.39. **Sarcodes.** Son medicamentos homeopáticos preparados a partir de productos o sustancias fisiológicas de origen animal, bajo el cumplimiento de los requisitos técnicos de fabricación correspondientes.

1.40. **Sistema de numeración de lotes.** Procedimiento operativo normalizado que describe los detalles de la numeración de lotes.

1.41. **Tiempo de vida útil.** Intervalo de tiempo durante el cual se espera que un medicamento homeopático en condiciones de almacenamiento correctas, satisfaga las especificaciones de calidad establecidas. Se emplea para establecer su fecha de vencimiento.

CAPITULO II Garantía de calidad

Fundamento. Garantía de la Calidad, es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los medicamentos homeopáticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados.

Para conseguir este objetivo, se requiere que el fabricante asuma la responsabilidad de la calidad de los productos para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización y que no sean riesgosos para el paciente. Todas las partes del sistema de garantía de calidad deben ser atendidas por personal competente y es necesario que se disponga de recintos, equipos e instalaciones adecuados y que todas las actividades estén documentadas y controladas. El personal principal, administrativo y técnico son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad con la participación activa y el compromiso a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y de los distribuidores.

Por tanto, el Sistema de Garantía de Calidad, incorpora las Buenas Prácticas de Manufactura, el control de calidad y otros factores que van más allá del alcance de este documento.

2.1. El sistema de garantía de la calidad apropiado para la fabricación de medicamentos homeopáticos debe asegurar:

2.1.1. Que los medicamentos homeopáticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, BPMMH, y siguiendo técnicas homeopáticas oficiales.

2.1.2. Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, BPMMH.

2.1.3. Que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de cargos.

2.1.4. Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión y uso de materia prima y de envasado adecuados y con la aprobación correspondiente.

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

2.1.6. Que el producto terminado sea procesado, controlado y analizado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.

2.1.7. Que los medicamentos homeopáticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado, controlado y analizado en concordancia con los requisitos establecidos por las autoridades encargadas de la comercialización y con otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y comercialización.

2.1.8. Que se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible, que los medicamentos homeopáticos sean almacenados por el fabricante, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad y seguridad se mantenga durante todo el tiempo de vida útil de dichos productos.

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

2.2. **Buenas Prácticas de Manufactura.** Dentro del concepto de garantía de la calidad, las prácticas adecuadas de fabricación constituyen el factor que asegura que los medicamentos homeopáticos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPMMH tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada y confusión. Las Buenas Prácticas de Manufacturas de Medicamentos Homeopáticos exigen:

2.2.1. 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 de fabricar medicamentos homeopáticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones.

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

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

2.2.3.1. Personal calificado y capacitado.

2.2.3.2. Infraestructura y espacio apropiados.

- 2.2.3.3. Equipos y servicios adecuados.
- 2.2.3.4. Materiales, envases y etiquetas correctos.
- 2.2.3.5. Procedimientos e instrucciones aprobados.
- 2.2.3.6. Almacenamiento y transporte apropiados y
- 2.2.3.7. Personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción.
- 2.2.4. Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios y procesos de producción disponibles.
- 2.2.5. Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos.
- 2.2.6. Que se mantengan registros en forma manual o por medio de aparatos de registro durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones y controles exigidos 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.
- 2.2.7. 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 mínimo por un año más del tiempo de vida útil del lote de producto.
- 2.2.8. Que se realice evaluación a los registros de producción y control de los lotes elaborados y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, debe someterse a una investigación completa, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el efecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.
- 2.2.9. Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.
- 2.2.10. Que se establezca un sistema que permita el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta.
- 2.2.11. 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 defectos se repitan.

2.3. Autoinspección y auditorías de calidad. La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento por parte del fabricante de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, BPMMH, 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 Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, BPMMH, 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 BPMMH 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.

2.3.1. Autoinspección. Para la autoinspección se requiere.

2.3.1.1. Que se preparen instrucciones escritas referentes a la autoinspección, a fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos:

- 2.3.1.1.1. Personal.
- 2.3.1.1.2. Instalaciones, incluyendo las destinadas al personal.
- 2.3.1.1.3. Mantenimiento de edificios y equipos.
- 2.3.1.1.4. Almacenamiento de materias primas y productos a granel o terminado.
- 2.3.1.1.5. Equipos.
- 2.3.1.1.6. Producción y controles durante el procesado.
- 2.3.1.1.7. Control de calidad.
- 2.3.1.1.8. Documentación.
- 2.3.1.1.9. Saneamiento e higiene.
- 2.3.1.1.10. Programas de validación y revalidación.
- 2.3.1.1.11. Calibración de instrumentos o sistemas de medición.

- 2.3.1.1.12. Procedimientos de retiro de productos del mercado.
- 2.3.1.1.13. Manejo de quejas.
- 2.3.1.1.14. Control de etiquetas.
- 2.3.1.1.15. Resultados de las autoinspecciones anteriores, y medidas correctivas adoptadas.
- 2.3.1.1.16. Manejo de Devoluciones.
- 2.3.1.2. La administración debe designar un equipo de autoinspección formado por personas locales expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, BPMMH. Pueden integrar dicho equipo personas de la compañía o ajenas a ella.
- 2.3.1.3. La frecuencia de la autoinspección dependerá de las necesidades de cada compañía.
- 2.3.1.4. Una vez terminada la autoinspección debe prepararse un informe sobre la misma, el cual incluirá:
 - 2.3.1.4.1. Resultados de la autoinspección.
 - 2.3.1.4.2. Evaluación y conclusiones.
 - 2.3.1.4.3. Medidas correctivas recomendadas.
 - 2.3.1.4.4. La administración de la compañía debe realizar seguimiento periódico para evaluar tanto la autoinspección como las medidas correctivas necesarias.

2.3.2. **Auditoría de calidad:** Podría ser conveniente 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 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. Para el caso de los proveedores se deberá tener en cuenta:

2.3.2.1. En el departamento de control de calidad y en otros departamentos pertinentes recaerá la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar la actividad de proveer materiales que reúnan las especificaciones establecidas.

2.3.2.2. Para que un proveedor sea aprobado e incluido en las especificaciones, previamente debe ser evaluado. En esta evaluación se deben tener en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Si es necesaria una auditoría, en ella debe determinarse la capacidad del proveedor de cumplir con las normas de las BPMMH con respecto a cepas homeopáticas o tinturas madre.

CAPITULO III Personal

3.1 **Fundamento.** El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. 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 responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además, deben conocer los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, BPMMH. Los requisitos básicos relacionados con el personal comprende:

3.1.1 El fabricante debe contar con el número necesario 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 poseer 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. Algunas tareas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas debidamente entrenadas y calificadas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, BPMMH.

3.2 Personal responsable

3.2.1 El personal principal incluye al jefe de producción, al jefe de control de calidad, y la(s) persona(s) autorizada(s). Normalmente, los cargos más importantes deben llenarse con personal de tiempo completo. El jefe de producción debe ser independiente al jefe de control de calidad. En compañías muy grandes, tal vez sea necesario delegar algunas de las funciones, pero la responsabilidad no puede ser delegada.

3.2.2. El personal principal responsable de la fabricación y control de calidad debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuada y acorde con las exigencias de la legislación nacional. Su educación debe incluir el estudio de una combinación adecuada de las siguientes ciencias: a) Química (analítica u orgánica) o bioquímica; b) Ingeniería química; c) Microbiología; d) Ciencias y tecnología farmacéutica; e) Farmacología y toxicología; f) fisiología, u g) Otras ciencias afines. Debe poseer también experiencia práctica en la fabricación y garantía de la calidad de productos farmacéuticos. A fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerzan sus responsabilidades bajo la orientación de un profesional. El profesional 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 y control de calidad de medicamentos homeopáticos. En Colombia, de acuerdo con la reglamentación vigente, el profesional que reúne estas calidades es el Químico Farmacéutico.

3.2.3 Los jefes de los departamentos de producción y control de calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir:

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

3.2.3.2 Vigilancia y control del lugar de fabricación.

3.2.3.3 Higiene de la planta.

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

3.2.3.5 Capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación.

3.2.3.6 Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales.

3.2.3.7 Aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales.

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

3.2.3.9 Almacenamiento de registros.

3.2.3.10 Vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPMMH.

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

3.2.4 El jefe del departamento de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:

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

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

3.2.4.3 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 calidad.

3.2.4.4 Vigilar el mantenimiento del área de trabajo en general, instalaciones y equipos.

3.2.4.5 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.

3.2.4.6 Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

3.2.5 El jefe del departamento de control de calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:

3.2.5.1 Aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel y producto terminado.

3.2.5.2 Evaluar los registros de los lotes.

3.2.5.3 Asegurar que se lleven a cabo todos los análisis de calidad necesarios.

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

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

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

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

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

3.3 Capacitación y entrenamiento

3.3.1 Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPMMH 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.

3.3.2 Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento, y control de calidad.

3.3.3 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.

3.3.4 Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPMMH, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asigna. La capacitación debe ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad. Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal, y deben ser aprobados por el jefe de producción o el de control de calidad, según corresponda. Así mismo, se debe llevar un registro de dichos programas.

3.3.5 Deben ofrecerse programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, como por ejemplo, las áreas que deben permanecer limpias, y aquellas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles.

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

3.3.7 A los visitantes y al personal no capacitado, no se les permita el ingreso a las áreas de producción y de control de calidad. Si ello es inevitable, esas personas deben ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas. Además, dicho ingreso debe supervisarse cuidadosamente.

3.4 Higiene personal

3.4.1 El personal debe implementar y respetar las prácticas correctas de higiene personal que incluyen procedimientos relativos a la salud, prácticas higiénicas como lavado de manos y uso del uniforme, así como seguir las instrucciones de higiene y plan de operaciones definidos por el laboratorio.

3.4.2 Las personas que ingresan en las áreas productivas no deben usar joyas, ni maquillaje.

3.4.3 Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, debe someterse a exámenes médicos de acuerdo a las labores realizadas, para garantizar un apropiado estado de salud que no ponga en riesgo de contaminación los productos en ninguna etapa del proceso.

3.4.4 Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal debe vestir uniformes adecuados a las labores que realiza, incluyendo tapabocas, guantes, cubre calzado y protectores para la cabeza. Una vez usadas, las ropas que volverán a usarse deben colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas, y si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas.

3.4.5 El lavado de las ropas utilizadas en las áreas productivas debe efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, se deberán descartar. Las operaciones de lavado y esterilización (si aplica) deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normalizados.

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

3.4.7 Cualquier afección en la piel o respiratoria será causal de separación temporal del trabajador del área de producción. Debe evitarse el contacto directo de las manos del operario con materias primas y productos intermedios o a granel, durante las operaciones de fabricación o envasado.

CAPITULO IV Saneamiento e Higiene

- 4.1 El laboratorio deberá mantener las áreas, equipos, máquinas e instrumentos, así como materias primas, graneles y productos terminados, en buenas condiciones de higiene.
- 4.2 La organización de la producción debe prevenir riesgos de agua estancada, acumulación de polvo, presencia de insectos u otros animales.
- 4.3 Los equipos de producción deben limpiarse y desinfectarse de acuerdo a su diseño y uso.
- 4.4 Los productos de limpieza y sanitización deben estar claramente identificados.
- 4.5 El laboratorio deberá contar con los elementos necesarios para la administración de primeros auxilios al personal que los necesite.
- 4.6 El laboratorio tendrá en funcionamiento un programa de limpieza y sanitización en las áreas productivas; se verificará periódicamente el cumplimiento del mismo y se llevará un registro con las observaciones a que haya lugar, de acuerdo a los procedimientos establecidos para tal fin.
- 4.7 Se debe evaluar periódicamente la eficacia de los sanitizantes empleados a través de la realización de monitoreos microbiológicos. El establecimiento debe contar con procedimientos escritos que indiquen la forma de preparación, vigencia e identificación de las sustancias a emplear, al igual que con las fichas de seguridad correspondientes.
- 4.8 El laboratorio aplicará un programa para el control de plagas y roedores, llevando un registro de su cumplimiento. En dichos programas deberán quedar claramente descritas las medidas a tomar que prevengan la contaminación de equipos, instalaciones, materias primas, materiales, productos intermedios, productos en proceso y productos terminados.

CAPITULO V

Instalaciones

- 5.1 Las instalaciones deben estar 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.
- 5.2 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. Las áreas de producción no deben ser utilizadas por el personal, como pasillos de tránsito para acceder a otras áreas.
- 5.3 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.
- 5.4 La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben influir negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los medicamentos homeopáticos durante su fabricación y almacenamiento o en el funcionamiento apropiado de los equipos.
- 5.5 Las instalaciones deben estar diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y/o animales.
- 5.6 Se debe contar con zonas de lavado de materiales y equipos necesarios para el buen desarrollo del proceso.
- 5.7 La limpieza de las áreas entre una producción y otra, debe garantizar que no quedan residuos del producto anterior ni contaminación biológica y debe realizarse de acuerdo a lo establecido en los procedimientos respectivos.

5.8 Area de producción

- 5.8.1 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.
- 5.8.2 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.
- 5.8.3 Las áreas donde se encuentran los envases primarios y los productos a granel e 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.

5.8.4 Las tuberías, artefactos luminosos, puntos de ventilación, y otros servicios, deben estar 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.

5.8.5 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 y deben contar con la protección adecuada.

5.8.6 Las áreas de producción incluyendo el área de pesaje, deben tener una ventilación efectiva, calificada, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de diferencial de presión, temperatura, y donde sea necesario, de la humedad) 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.

5.8.7 Las instalaciones de envasado de medicamentos homeopáticos, deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones y contaminaciones (cruzada, particulada y microbiológica).

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

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

5.9 Area de pesaje

5.9.1. El área de pesaje puede ser parte del área de almacenamiento, del área de producción o estar independiente, siempre y cuando cumpla con las condiciones de un área productiva.

5.9.2 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.

5.10 Areas de almacenamiento

5.10.1 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 comercialización, devueltos o retirados del mercado y muestras de retención.

5.10.2 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 que no afecte la estabilidad de materiales de partida o producto. En todos los casos las condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa, por ejemplo) deben establecerse, controlarse y vigilarse.

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

5.10.4 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.

5.10.5 Debe existir un área independiente de las demás para el muestreo de las materias primas o productos, que tenga aire filtrado y con las condiciones ambientales requeridas y de ser necesario, un sistema de recolección de polvos, con el fin de evitar la contaminación cruzada en el momento de la toma de muestras.

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

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

5.11 Areas de secado y molienda

5.11.1 El secado y molienda de materiales que puedan emplearse para la obtención de las tinturas madres debe realizarse en áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción.

5.11.2 Esta área debe contar mínimo con recolectores de polvo y extracción de aire que minimice el riesgo de contaminación a las otras áreas y proteja el medio ambiente.

5.11.3 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).

5.12 Algunos productos requerirán áreas y equipos exclusivos e independientes como, por ejemplo, los productos de origen animal y biológico (nosodes y sarcodes), en estas áreas será necesario tener aire calificado con inyección y extracción independiente. La calificación del área será la que corresponda a la naturaleza del producto y su forma farmacéutica.

5.13 Las áreas de producción deben tener inyección de aire filtrado. La desinfección de esta área se verificará, utilizando recuento de microorganismos del medio ambiente, frotis de superficies, de equipos, pisos y operadores.

5.14 Area de control de calidad

5.14.1 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.

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

5.14.3 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 de muestras, sustancias de referencia (si fuere necesario, con refrigeración) y registros.

5.14.4 En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción resistentes y adecuados a las labores que allí se realizan, ventilación adecuada y prevenir la formación de vapores nocivos.

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

5.14.6 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.

5.14.7 Las muestras de retención de materias primas y productos terminados deben estar almacenadas en las condiciones requeridas y en un área independiente de las demás de la planta, en donde el personal de calidad tendrá acceso a esta área. Esta área debe tener como mínimo control de humedad y temperatura.

5.15 Areas accesorias.

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

5.15.2 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 y no utilizarse como vestieres.

5.15.3 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.

CAPITULO VI

Mantenimiento, equipos y sistemas de apoyo crítico

6.1 Los equipos, maquinarias y sistemas de apoyo crítico 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), así mismo se deberán instalar en ambientes lo suficientemente amplios que permitan el flujo del personal y materiales y que

minimicen las posibilidades de confusión y contaminación, y en general se deberá tener en cuenta todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

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

6.3 Las máquinas e instalaciones deben mantenerse en buenas condiciones de operación, de acuerdo a programas preestablecidos por los departamentos competentes del laboratorio o bien por cumplimiento de un contrato de mantenimiento. Debe existir un registro de todas las operaciones de mantenimiento llevadas a cabo.

6.4 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.

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

6.6 Los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas deben limpiarse, esterilizarse en caso necesario, usarse y mantenerse de conformidad con instrucciones específicas consignadas por escrito. Los equipos, utensilios y materiales deben ser sometidos a limpieza e inspección de limpieza antes de iniciar la fabricación. Deben mantenerse registros de tales procedimientos.

6.7 Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados a los procedimientos de análisis previstos. En caso necesario se debe contar con equipos de control del proceso de producción. Los equipos destinados a la medición, registro, y control deben calibrarse y verificarse a intervalos regulares y empleando métodos adecuados. Deben mantenerse registros adecuados de estas operaciones.

6.8 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, ni generar radiaciones hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.

6.9 Los equipos defectuosos deben ser retirados de las áreas de producción y del laboratorio de control de calidad, o al menos identificados claramente como tales.

6.10 Los equipos deben estar instalados y ubicados según la secuencia lógica del proceso tecnológico, desde la recepción de las materias primas, hasta el envasado y acondicionamiento del producto terminado y deben estar claramente identificados de acuerdo a su estado de uso o limpieza, haciendo referencia al producto que se encuentra en proceso.

6.11 Los equipos utilizados en la fabricación podrán ser lubricados con sustancias permitidas y empleadas racionalmente, de tal forma que se evite la contaminación del producto.

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

6.13 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.

6.14 Las tuberías empleadas para la conducción de materias primas o productos a granel deben ser de materiales resistentes, inertes, no porosas, impermeables y fácilmente desmontables para su limpieza.

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

6.16 Los equipos de tratamiento y producción de agua, incluyendo los productos de conducción deben garantizar su calidad y la conformidad del producto terminado. Deben poder realizarse procesos de desinfección periódica, de conformidad a procedimientos y cronogramas definidos.

6.17 Para la fabricación de medicamentos homeopáticos estériles el sistema de obtención de agua para producción debe encontrarse validado de acuerdo al protocolo establecido. La calidad fisicoquímica y microbiológica del agua obtenida debe ser monitoreada regularmente de acuerdo a procedimientos escritos teniendo en cuenta que la misma se considera una materia prima y cualquier anomalía debe ser investigada y se deben implementar las acciones correctivas.

6.18 Las fuentes y sitios de almacenamiento de los distintos tipos de agua (potable, purificada, estéril para inyección) deben ser mantenidas en condiciones apropiadas para que provean la calidad requerida, según el destino de cada una de ellas.

6.19 Las tuberías deben construirse de manera de evitar la corrosión, riesgos de contaminación y estancamiento.

6.20 Los sistemas de suministro y extracción de aire filtrado deben contar con filtros que permitan obtener la calidad deseada acorde a las especificaciones establecidas, estos deben controlarse regularmente para verificar su correcto funcionamiento e integridad, especificando los límites de aceptación y llevando los registros correspondientes; estos controles deben incluir como mínimo mediciones de diferenciales de presión y control de partículas viables y no viables. Los instrumentos utilizados para dichos controles deben calibrarse y verificarse de acuerdo a un cronograma establecido.

6.21 Cuando sea necesario, el laboratorio debe contar en las áreas respectivas con el servicio de equipos complementarios al sistema de suministro y extracción de aire para la recolección de polvo generado en los procesos de fabricación, con el fin de disminuir el riesgo de contaminación a otras áreas y productos.

6.22 El manejo y disposición final de los desechos colectados debe cumplir lo exigido en la normatividad vigente en el manejo ambiental.

6.23 El aire comprimido de producción central o no, debe ser utilizado bajo permanente vigilancia para evitar contaminación con partículas viables y no viables, más allá de los niveles aceptados.

6.23.1 Los filtros empleados deben estar bajo control en su limpieza y eficiencia, según las especificaciones de cada área en particular, realizando el mantenimiento y recambio de acuerdo a cronogramas definidos.

6.24 Si el laboratorio requiere de suministro de vapor para el desarrollo de alguno de sus procesos, es necesario que el equipo y los productos empleados para su generación y distribución cumplan con las condiciones de seguridad requeridas, con el fin de prevenir riesgos de accidente o contaminación, igualmente deben realizarse controles de calidad permanentes de acuerdo a las necesidades sobre el vapor generado, los cuales deben extremarse en caso de que el mismo entre en contacto directo con materiales o producto.

6.25 Los equipos críticos deben contar con la calificación de operación y desempeño de acuerdo a protocolos establecidos; en el caso de equipos nuevos debe realizarse la calificación de instalación respectiva y si es posible calificación de diseño.

CAPITULO VII

Producción

7.1 **Fundamentos.** Conforme a las autorizaciones para la fabricación y comercialización de los medicamentos homeopáticos, su producción deberá seguir los procedimientos que han sido definidos y cumplir para ello con el presente manual, con el fin de obtener productos de calidad.

7.1.1 La producción de medicamentos homeopáticos comprende: la dispensación de las materias primas y materiales, transformación o preparación, acondicionamiento primario y secundario y los controles en proceso sobre las diferentes etapas involucradas en la obtención de un producto terminado, el cual debe ser analizado para verificar el cumplimiento de todas las especificaciones establecidas antes de ser liberado al mercado.

7.1.2 Las diferentes etapas de fabricación no deben ser afectadas por radiaciones generadas por equipos como computadores o cualquier otro o por daños en los mismos, que puedan alterar la estabilidad y/o composición energética de los medicamentos homeopáticos.

7.1.3 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 o instrucciones escritas y debe contarse con el registro respectivo, que permita constatar que se ha realizado la actividad de acuerdo a lo establecido.

7.1.4 Como exigencia mínima el agua que se emplee para la elaboración de medicamentos homeopáticos no estériles debe ser agua purificada la cual debe cumplir con los requisitos establecidos en una de las farmacopeas oficiales vigente. Cuando se elaboren medicamentos homeopáticos estériles se empleará agua para inyección (WFI) conforme lo establecen las farmacopeas oficiales vigentes.

7.1.5 Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, esta debe ser aprobada por escrito por la persona autorizada en producción, con participación del departamento de control de calidad y la Dirección Técnica.

7.1.6 Debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites establecidos en los procedimientos correspondientes, así mismo debe estar documentado el manejo de los casos en que se obtengan resultados por fuera de las especificaciones.

7.1.7 No deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos simultáneos o consecutivamente en la misma área.

7.1.8 Durante la producción todos los materiales, recipientes, equipos y áreas utilizadas, deben estar debidamente identificadas, indicando el producto o material que se está procesando, la actividad correspondiente y el número del lote.

7.1.9 El acceso al recinto donde se efectúa la producción debe limitarse al personal autorizado.

7.1.10 Las áreas dedicadas a la fabricación de medicamentos homeopáticos se deben destinar exclusivamente para dicho fin, por la naturaleza de los productos.

7.1.11 Cuando se realice una o más etapas de fabricación (dispensación, producción, envasado) de medicamentos homeopáticos cuyos componentes correspondan a sustancias muy potentes o tóxicas, sarcodes o nosodes que pueden generar riesgo para otros productos, se deberá contar con áreas separadas o segregadas del resto de productos que se fabriquen en el respectivo establecimiento, entendiéndose por tal instalaciones físicas independientes de otras áreas de producción, incluidos equipos, sistemas y manejo de aire independiente, esclusas, acceso de personal y de materiales independientes, manejo de vestimenta y entrenamiento apropiado que incluya normas, procedimientos y precauciones a tomar para el personal que ingresa en las mismas, con el fin de evitar riesgos de contaminación desde y hacia dichas áreas y productos.

7.1.12 Los controles en proceso se deben realizar siempre que sea posible dentro del área de producción respectiva. No deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto.

7.1.13 Deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.

7.1.14 Se debe garantizar la prevención de la contaminación cruzada en la producción. Este riesgo de contaminación accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles o microorganismos provenientes del ambiente, materiales y productos durante las operaciones de procesado, como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de la ropa y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran por vía parenteral, oftálmica o se aplican a las heridas abiertas y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.

7.1.15 Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, entre otras, se recomienda:

7.1.15.1 Que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas y se realice limpieza adecuada entre una y otra producción.

7.1.15.2 Que se establezcan áreas herméticas, con diferenciales de presión y dotadas de suministro y/o extracción de aire.

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

7.1.15.4 Que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación.

7.1.15.5 Que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficiencia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación.

7.1.15.6 Que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos y áreas.

7.2 Operaciones de fabricación: productos intermedios y a granel

7.2.1 Antes de iniciar una operación de fabricación, 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.

7.2.2 Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante la fabricación y los controles ambientales.

7.2.3 Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios, por ejemplo la provisión de agua y gas para los equipos. Los equipos defectuosos no deben usarse hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse limpios y secos.

7.2.4 Se deben emplear recipientes limpios antes de someterlos al llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio o cualquier tipo de partículas.

7.2.5 Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente.

7.2.6 Las tuberías usadas para agua purificada deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deban adoptarse.

7.2.7 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, estos 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 se deba efectuar una recalibración.

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

7.3 Operaciones de acondicionamiento primario y secundario

7.3.1 Al establecer un programa de envasado, se debe reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones y de sustituciones.

7.3.2 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 y libres de productos, materiales o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas y esta operación debe registrarse.

7.3.3 El nombre y número de lote del producto que está manejando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado.

7.3.4 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.

7.3.5 Debe verificarse si es correcta la impresión, ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

7.3.6 Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas, y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado y en operaciones de envasado manual. Normalmente y para evitar confusiones, es preferible utilizar, las etiquetas dispensadas en rollos, antes que las sueltas. 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.

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

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

7.3.8.1 Si es apropiada la apariencia general de los envases.

7.3.8.2 Si los envases están completos.

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

7.3.8.4 Si la sobreimpresión se ha hecho debidamente.

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

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

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

7.4 Producción de medicamentos homeopáticos estériles

7.4.1 La producción de medicamentos homeopáticos estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de cierres de aire herméticos, tanto para el personal como para los materiales. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, a las cuales se debe suministrar solamente aire que haya pasado por filtros de comprobada eficiencia.

7.4.2 Las diversas operaciones de preparación de componentes incluyendo recipientes y cierres, preparación de productos, llenado y esterilización, deben llevarse a cabo en zonas separadas dentro del área limpia.

7.4.3 Las áreas limpias destinadas a la fabricación de medicamentos homeopáticos estériles se clasifican según las características exigidas de aire, en grados A, B, C y D (véase el Cuadro 1). Se debe garantizar el cumplimiento de las especificaciones establecidas.

Cuadro 1

Sistema de clasificación del aire en la fabricación de medicamentos homeopáticos estériles

Grado	Máximo N° de partículas permitidas por m ³		Máximo N° de microorganismos viables permitidos por m ³
	0.5-5 μ m	> 5 μ m	
A (bajo cabina de flujo laminar)	3500	ninguna	Menos de 1
B	3500	ninguna	5
C	350000	2000	100
D	3500000	20000	500

7.4.4 Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0.30 m/s para la corriente vertical y de aproximadamente 0.45 m/s para la corriente horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado.

7.4.5 Para alcanzar los grados de aire B, C y D, el número de cambios de aire debe ser generalmente más alto que 20 por hora en una habitación con un patrón de corriente de aire y filtros de aire particulado de alta eficacia (HEPA).

7.4.6 La orientación dada con respecto al número máximo de partículas permitido corresponde aproximadamente al Patrón Federal de los Estados Unidos 209 E (1992), como sigue: Clase 100 (grados A y B), Clase 10.000 (grado C), y Clase 100.000 (grado D). Actualmente existen otras clasificaciones internacionalmente reconocidas las cuales son equivalentes a las ya citadas.

7.4.7 Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de la contaminación particulada o microbiana del producto o de los materiales que se están manipulando.

7.4.7.1 Los grados ambientales de las áreas limpias deben ser fijados por el fabricante sobre la base de series de comprobación (llenados en medios estériles, por ejemplo), Las operaciones de producción de medicamentos homeopáticos estériles se dividen en tres categorías:

7.4.7.1.1 La preparación se envasa y sella en su recipiente final y se somete a una esterilización terminal.

7.4.7.1.2 La preparación se esteriliza por filtración.

7.4.7.1.3 La preparación no puede esterilizarse ni por filtración ni en forma terminal, y por consiguiente debe producirse con materiales de partida estériles y en forma aséptica.

7.4.7.2 El método de fabricación o esterilización seleccionada va a depender del medicamento homeopático específico, debido a que se debe garantizar la estabilidad del producto y las interacciones del proceso con la preparación y debe ceñirse a las técnicas aceptadas en farmacopeas homeopáticas oficiales vigentes.

7.4.7.3 Sólo el número mínimo necesario de personal, debe estar presente en las áreas limpias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos. De ser posible, las inspecciones y los controles deben efectuarse desde fuera de las áreas respectivas.

7.4.8 Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y

conocimientos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a las áreas de personas extrañas que no hayan recibido dicha capacitación (personal de construcción o mantenimiento contratado afuera), deben ser supervisadas cuidadosamente.

7.4.9 El personal que haya estado involucrado en el procesado de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos (nosodes o sarcodes) distintos de los usados en el presente proceso de fabricación no debe ingresar a las áreas de preparación de productos estériles, a menos que se hayan aplicado procedimientos rigurosos y claramente definidos de descontaminación.

7.4.10 Deben mantenerse elevados niveles de higiene y limpieza personal y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles deben recibir instrucciones sobre la obligación de informar cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un número anormal de contaminantes, o de contaminantes de diversos tipos; es conveniente que se efectúen exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente, designada especialmente, debe responsabilizarse de decidir acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto a las causas que podrían estar originando situaciones anormales y por consiguiente riesgo de contaminación.

7.4.11 A las áreas limpias no deben ingresar personas que vistan ropa de calle y el personal que ingresa a los vestieres debe seguir las políticas establecidas por el laboratorio. Con respecto al cambio de ropas y al aseo personal, se deben seguir procedimientos escritos.

7.4.12 El tipo de vestimenta y la calidad de las mismas debe ser acorde al proceso de fabricación y al lugar de trabajo, y deben usarse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

7.4.13 La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. A continuación se describen las ropas exigidas para cada grado de aire:

7.4.13.1 Grado D: El cabello debe cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, tapabocas, guantes y calzado o cubrecalzado apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera del área limpia.

7.4.13.2 Grado C: El cabello debe cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, tapabocas, guantes y calzado o cubrecalzado apropiados. De la vestimenta empleada no debe desprenderse fibra o partícula alguna.

7.4.13.3 Grado B: se debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicha protección deben colocarse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén cubiertos de talco, como también calzado (polainas) esterilizados; las bocamangas de los pantalones deben colocarse dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas deben colocarse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada no debe desprenderse fibra o partícula alguna y ella debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

7.4.14 A cada empleado de la sala de grado B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones, y las máscaras y los guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Es posible que sea necesario utilizar ropas desechables.

7.4.15 Adicionalmente al uniforme, el personal debe contar con los elementos de protección necesarios que cubran los riesgos de contaminación desde y hacia el producto, como gafas de seguridad, sistemas autónomos de respiración, etc.

7.4.16 Las áreas destinadas al cambio de vestimenta deben estar diseñadas como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas de dicho cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de las ropas de protección con partículas viables y no viables. Dichas áreas deben limpiarse eficientemente con descargas de aire filtrado. A veces es conveniente contar con salas cambiadoras independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en las salas de cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

7.4.17 Las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Se debe contar con un sistema de cierre interbloqueado y con un sistema de alarma visual y/o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez.

7.4.18 Debe mantenerse una presión de aire positiva con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su limpieza efectiva con descargas del mismo. Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de menor riesgo, es decir al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto los productos y los componentes limpios. Es

posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materiales tales como patógenos, muy tóxicos o muy potentes, radioactivos o materiales virales o bacterianos vivos. Para algunas operaciones tal vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento de aire que sale de un área limpia.

7.4.19 Debe demostrarse que los flujos de aire, no presenten riesgo de contaminación, por ejemplo, asegurando que las corrientes de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas u operaciones que generan partículas, hacia un área de mayor riesgo para los productos.

7.4.20 Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro de aire. Entre una y otra área donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de diferencial de presión y las mismas deben registrarse antes del inicio de cada fabricación.

7.4.21 No debe permitirse que una correa transportadora pase a través de una partición colocada entre un área de grado B y un área de procesado de menor grado de clasificación, a menos que dicha correa se someta a esterilización continua (en un túnel de esterilización, por ejemplo).

7.4.22 De ser posible, para el procesado de productos estériles deben escogerse equipos que puedan ser eficientemente esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.

7.4.23 Siempre que sea posible, el montaje de los equipos y el mantenimiento de los mismos deben ser tales que las operaciones, mantenimiento y reparaciones, puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desarmados para su mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados o desinfectados después del mismo.

7.4.24 Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles, y el área debe ser esterilizada y desinfectada, antes de volver a iniciar el procesado.

7.4.25 Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire, y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, comprobación y control; debe registrarse la autorización del uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

7.4.26 Las plantas de tratamiento de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se asegure la producción confiable de agua de calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. En la producción, almacenamiento y distribución se debe impedir el crecimiento microbiano y registrar los controles realizados para su verificación, dichos ensayos se deben realizar periódicamente.

7.4.27 Las soluciones desinfectantes empleadas en las áreas estériles, deben someterse a un proceso de filtración esterilizante para evitar el riesgo de contaminación por el uso de las mismas.

7.4.28 El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, "llenado de caldos") constituye un factor importante en la comprobación general de un proceso aséptico. Tales ensayos deben reunir las siguientes características:

7.4.28.1 Deben simular lo más fielmente posible operaciones reales, teniendo en cuenta factores tales como la complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando y el tiempo de duración.

7.4.28.2 Debe ser posible que en el(los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado.

7.4.28.3 Deben incluir un número suficiente de unidades de producción para que se tenga un alto grado de seguridad de ser detectados aún los niveles bajos de contaminación.

7.4.28.4 Se debe incluir un mínimo de 3.000 unidades de producción en cada llenado de caldo. Se debe procurar llegar al nivel cero de crecimiento, debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra superior a 0.1% de unidades contaminadas. Igualmente que en los ensayos iniciales se realicen mínimo tres llenados consecutivos para garantizar la reproducibilidad de los resultados. Toda contaminación debe ser investigada. Los llenados de caldo deben repetirse a intervalos regulares, y siempre que tenga que efectuarse una comprobación como resultado de alguna alteración significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado.

7.4.28.5 Se debe cuidar de que las comprobaciones no incidan negativamente en el procesado.

7.4.29 Deben controlarse regularmente las fuentes de provisión de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar, antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas. El equipo de obtención de agua para producción debe encontrarse validado de acuerdo al protocolo establecido.

7.4.30 Las actividades efectuadas en áreas estériles deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar la excesiva generación de partículas viables y no viables. Debido a la naturaleza de la vestimenta empleada, la temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas que causen incomodidad.

7.4.31 Es preciso reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas y la "carga biológica" debe ser verificada antes de la esterilización. En las especificaciones se deben incluir normas de calidad microbiológica, cuando los resultados de las operaciones de control así lo aconsejan.

7.4.32 La presencia de recipientes y materiales que pueden desprender fibras debe reducirse al mínimo en las áreas estériles y evitarse completamente cuando se está efectuando un trabajo aséptico.

7.4.33 Después del proceso final de esterilización, el manejo de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos debe efectuarse de tal forma que no se contaminen nuevamente. Debe identificarse debidamente la etapa del procesado de componentes, recipientes de productos a granel y equipos.

7.4.34 El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles, y deben someterse a un límite de tiempo acorde con las condiciones de almacenamiento comprobadas.

7.4.35 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias debe ser lo más breve posible. Debe establecerse un tiempo máximo aceptable para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento recomendado.

7.4.36 Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto debe pasarse a través de un filtro esterilizador de eficiencia comprobada.

7.4.37 La contaminación microbiológica de los productos ("carga biológica") debe ser mínima antes de la esterilización. Debe establecerse el límite funcional al que puede llegar la contaminación inmediatamente después de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones, deben pasar por un filtro que retiene microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado.

7.4.38 Todos los componentes, recipientes de productos a granel y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos, se deben esterilizar y de ser posible, introducir a dichas áreas a través de esterilizadores de dos puertas empotrados en la pared. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación.

7.4.39 Debe validarse la eficacia de cualquier sistema nuevo de procesado y esa validación debe repetirse a intervalos regulares y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el procesado o en los equipos utilizados.

7.4.40 Se puede efectuar la esterilización por medio de calor húmedo o seco, por óxido de acetileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales estériles, o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente comprobado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de elección debe ser la esterilización térmica.

7.4.41 Todos los procedimientos de esterilización y despirogenización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se conforma a las normas nacionales o a las de la Farmacopea, o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el método de esterilización debe estar conforme a las autorizaciones de fabricación y comercialización y evaluarse periódicamente su efectividad.

7.4.42 Antes de aprobar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. Este trabajo de verificación debe repetirse a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, también cuando se han introducido modificaciones importantes en los equipos y procesos. Así mismo, deben mantenerse registros de los resultados obtenidos.

7.4.43 Los indicadores biológicos deben ser considerados solamente como factores adicionales para el control de la esterilización. En caso de que se utilicen, deben tomarse precauciones estrictas para evitar que sean causa de contaminación microbiana.

7.4.44 Se debe contar con un medio inequívoco de distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo han sido. Cada canasta, bandeja, u otro tipo de transportador debe ser claramente etiquetado con el nombre del material, el número del lote y una indicación de si ha sido o no esterilizado. Sin embargo el uso de dicho indicador no sustituye el análisis de esterilidad al producto terminado.

7.4.45 Esterilización de Materiales

7.4.45.1 Esterilización térmica. Cada ciclo de esterilización térmica debe ser registrado mediante equipos apropiados, y con la debida precisión, como por ejemplo en una tabla de tiempo/temperatura con una escala de tamaño adecuado. La temperatura debe registrarse mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación; preferiblemente la temperatura debe ser verificada, comparándola con otra temperatura tomada mediante otra sonda independiente colocada en la misma posición. La mencionada tabla de tiempo/temperatura, o bien una fotocopia de la misma, debe formar parte del registro del lote. Pueden emplearse también indicadores químicos o biológicos, pero estos no deben reemplazar a los controles efectuados por medios físicos.

Se debe dejar transcurrir suficiente tiempo para que toda la carga alcance la temperatura requerida antes de empezar a medir el tiempo de esterilización. Para cada tipo de carga debe determinarse dicho tiempo.

Luego de la etapa de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento. Todo líquido o gas de enfriamiento que estará en contacto con el producto deberá esterilizarse.

7.4.45.2 Esterilización con calor húmedo. La esterilización con calor húmedo es apropiada solamente para materiales que puedan mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar este proceso debe tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control, y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura debe compararse regularmente con el registrador de la tabla durante el período de esterilización. Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, tal vez sea necesario registrar también la temperatura en esta posición, durante todo el período de esterilización. Cuando forma parte del ciclo una fase al vacío, entonces deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara pierde.

Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido.

Se debe asegurar que el vapor empleado en la esterilización sea de la calidad adecuada y que no contenga aditivos en un nivel tal que puedan ser causa de contaminación del producto o de los equipos.

7.4.45.3 Esterilización en calor seco. Cuando se emplea el proceso de esterilización en calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva, para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado debe ser pasado por un filtro que retenga microorganismos. Si el proceso de esterilización con calor seco tiene por objeto

también la eliminación de pirógenos, como parte de la comprobación deberán efectuarse pruebas de impugación empleando endotoxinas.

7.4.45.4 Esterilización por radiación. La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. Debido a que muchos productos y materiales de envasado son sensibles a la radiación, se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto ha sido confirmada experimentalmente. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización terminal.

Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan las normas aquí descritas, y que el proceso de esterilización sea comprobado. Deben especificarse las responsabilidades del operador de la planta de radiación (de emplear la dosis correcta, por ejemplo).

La dosis de radiación debe ser medida durante el procedimiento de radiación. Con este fin, se deben emplear dosímetros que sean independientes de la tasa de radiación, que indiquen una medida cuantitativa de las dosis recibidas por el producto mismo. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado, y suficientemente cercanos unos a otros para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Cuando se trata de dosímetros plásticos, deben emplearse dentro del tiempo límite después de su calibración. Deben verificarse las absorbancias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos puedan emplearse solamente como un control adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización adecuada. La información obtenida debe formar parte del registro del lote.

En los procedimientos de validación se debe asegurar que se tengan en cuenta debidamente los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

Los materiales deben manipularse de tal forma que se evite la confusión entre los materiales que han sido irradiados y los que no. Cada recipiente debe contar con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación.

La dosis total de radiación debe administrarse dentro de un lapso preestablecido.

7.4.45.5 Esterilización por óxido de etileno. Diversos gases y productos fumigantes pueden emplearse para la esterilización. El óxido de etileno debe utilizarse únicamente cuando ningún otro método es viable. Durante el procedimiento de validación debe demostrarse que el gas no surte ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.

Es esencial el contacto entre el gas y las células microbianas; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar envueltos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de envasado pueden influir significativamente en el proceso.

Antes de su exposición al gas, debe establecerse un equilibrio entre los materiales, la humedad y temperatura requeridas por el proceso. El tiempo empleado en esta operación debe considerarse en relación con la necesidad de reducir al mínimo posible el tiempo transcurrido antes de la esterilización.

Cada ciclo de esterilización debe ser controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de piezas de prueba en toda la carga. La información obtenida por este medio debe integrar el registro del lote.

Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de conformidad con las instrucciones del fabricante, y su desempeño debe ser verificado mediante controles positivos.

Para cada ciclo de esterilización deben mantenerse registros del tiempo empleado para completar el ciclo, de la presión, de la temperatura, y de la humedad dentro de la cámara durante el proceso, como también de la concentración de gas. La presión y la temperatura deben registrarse en una tabla durante todo el ciclo. Estos datos deben formar parte del registro del lote.

Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada en forma controlada y con la debida ventilación, para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido. Este proceso debe comprobarse.

7.4.46 Filtración para los medicamentos homeopáticos

7.4.46.1 Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtradas a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal 0.22 micras (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos, y cargados en recipientes previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y moho, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

7.4.46.2 Debido a los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, sería aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuar una segunda filtración con otro filtro retenedor de microorganismos, inmediatamente antes del llenado. La filtración final estéril debe llevarse a cabo lo más cerca posible al punto de llenado.

7.4.46.3 No deben emplearse filtros que desprendan fibras. El uso de filtros que contienen asbesto debe descartarse totalmente.

7.4.46.4 Debe controlarse la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbujeo inmediatamente después de cada uso (también sería conveniente verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración, deben determinarse durante la validación, y si existen diferencias significativas, estas deben consignarse en el registro del lote.

7.4.46.5 No debe usarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo, a menos que se compruebe la inocuidad del uso adicional.

7.4.46.6 ...

7.4.46.7 El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte al producto, eliminando alguno de sus ingredientes o agregándole sustancias.

7.4.47 Acabado de productos estériles

7.4.47.1 Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente comprobados. Se debe verificar la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados.

7.4.47.2 Los recipientes cerrados herméticamente al vacío deben verificarse mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado.

7.4.47.3 Los recipientes llenos de productos parenterales deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, estos deben comprobarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares.

7.5 Control de Calidad

7.5.1 En la prueba de esterilidad debe incluirse no sólo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote consideradas como más expuestas al riesgo de contaminación, como por ejemplo:

7.5.1.1 En el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se deben incluir las provenientes de recipientes llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante durante el proceso.

7.5.1.2 Si se trata de productos que han sido esterilizados en sus recipientes finales, deben obtenerse muestras de la parte que potencialmente sea la más fría de la carga.

7.5.2 La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la

esterilidad, y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes.

7.5.3 Los lotes que no pasan la prueba inicial de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de microorganismo encontrado, de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes, y como resultado de la misma se demuestre que la prueba original no era válida.

7.5.4 Cuando se trata de productos inyectables, se debe considerar el control del agua y de los productos intermedios y terminados para verificar que no contienen endotoxinas, empleando un método establecido en farmacopeas oficialmente aceptadas, que haya sido comprobado para cada tipo de producto. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias.

CAPITULO VIII

Validaciones

8.1 Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPMMH y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivar un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registradas. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procesos críticos de producción, técnicas analíticas, sistemas de apoyo crítico y limpieza y sistemas computarizados.

CAPITULO IX

Control de Calidad

9.1 El control de calidad es la parte de las BPMMH que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos 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 calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

9.2 Todo fabricante de medicamentos homeopáticos debe contar con un departamento de control de calidad que sea independiente de la producción y de otros departamentos, y estar bajo la dirección de una persona calificada y experimentada. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los requisitos básicos del control de calidad son los siguientes:

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

9.2.2 Deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal, aprobados por el departamento de control de calidad.

9.2.3 Los métodos de ensayo deben ser estandarizados en caso de ser farmacopéicos o validados cuando no lo son.

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

9.2.5 Los productos terminados deben contener ingredientes, de la pureza exigida, que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto conforme a su descripción en el registro sanitario correspondiente y sus envases deberán ser apropiados y deberán estar correctamente etiquetados.

9.2.6 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.

9.2.7 No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su aprobación y liberación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote esté conforme a los requisitos de la autorización de comercialización.

9.2.8 Debe retenerse una cantidad suficiente de materia prima y producto terminado en condiciones de almacenamiento adecuadas para posibilitar un examen del producto en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el paquete final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso.

9.3 El departamento de control de calidad tendrá también otras atribuciones, tales como establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los materiales de partida 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 conforme a los procedimientos escritos y, en los casos en que sea necesario, deben registrarse.

9.4 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 fabricación, la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado, y el examen del paquete técnico final o historial del lote.

9.5 El personal encargado del control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, como sea apropiado, los trabajos de muestreo e investigación.

9.6 Todos los reactivos y medios de cultivo deben registrarse y controlarse al recibirse o al prepararse.

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

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

9.9 Los patrones de referencia pueden estar disponibles en forma de patrones de referencia oficiales. Los patrones de referencia preparados por el fabricante deben ser analizados, autorizados y almacenados como patrones de referencia oficiales. Así mismo, deben mantenerse en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada al efecto.

9.10 Los patrones de referencia oficiales deben utilizarse sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

9.11 Pueden establecerse patrones secundarios o de trabajo mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares, para garantizar la normalización. Todo patrón de referencia preparado por el fabricante debe basarse en los patrones de referencia primarios.

9.12 Todo patrón de referencia debe almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea afectada su calidad.

9.13 Las materias primas antes de su utilización deberán someterse a un estricto control de calidad. Este proceso comprende:

9.13.1 Ensayos Físicos

9.13.1.1 Características organolépticas.

9.13.1.2 Características macroscópicas.

9.13.1.3 Demás ensayos físicos descritos en las farmacopeas oficiales vigentes de acuerdo con la materia prima utilizada.

9.13.2 Ensayos químicos

9.13.2.1 Determinación del grado alcohólico.

9.13.2.2 Demás ensayos descritos en las farmacopeas oficiales vigentes.

9.13.3 Ensayos microbiológicos

9.13.3.1 Conforme lo descrito en las farmacopeas oficiales vigentes.

9.14 El control de calidad al producto en proceso y al producto terminado debe comprender las siguientes actividades y demás ensayos, según corresponda, conforme lo describen las farmacopeas oficiales vigentes:

- 9.14.1 Inspección y muestreo.
- 9.14.2 Verificación de las propiedades organolépticas, peso promedio, o volumen promedio, según la forma farmacéutica.
- 9.14.3 Ensayos físico-químicos: características fisicoquímicas según la forma farmacéutica.
- 9.14.4 Control Microbiológico.
- 9.14.5 Demás ensayos descritos en la farmacopea homeopática oficial vigente empleada.
- 9.15 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 de que el material o producto sea autorizado o rechazado.
- 9.16 Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales se han recogido de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.
- 9.17 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.
- 9.18 Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Deben estar limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales. Deben tomarse precauciones especiales de acuerdo con la naturaleza de los materiales o productos.
- 9.19 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.
- 9.20 Cada contenedor de muestra debe tener una etiqueta que indique:
- 9.20.1 El nombre del material sometido a muestreo. (Genero y Especie).
- 9.20.2. El número del lote.
- 9.20.3 El número del contenedor de donde se ha recogido la muestra.
- 9.20.4 La firma de la persona que ha recogido la muestra.
- 9.20.5 La fecha del muestreo.
- 9.21 Cada lote de materiales de envasado impresos debe ser examinado inmediatamente después de su recepción.
- 9.22 En reemplazo de la prueba efectuada a las materias primas y materiales por parte del 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 auditorías in situ de la capacidad del fabricante.
- 9.23 Los certificados de análisis deben contener la siguiente información:
- 9.23.1 El nombre del material o producto, y cuando corresponda, de la forma farmacéutica.
- 9.23.2 El número del lote, y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor.
- 9.23.3 Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.
- 9.23.4 Los resultados de los análisis, incluyendo observaciones y cálculos y referencia a las especificaciones (límites).
- 9.23.5 Las fechas de los análisis.
- 9.23.6 Las iniciales de las personas que efectuaron los análisis.
- 9.23.7 Las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda.
- 9.23.8 Una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto) y la fecha y la firma de la persona designada como responsable.
- 9.24 Deben efectuarse periódicamente controles en el proceso durante la elaboración de un lote para garantizar la uniformidad y el cumplimiento de las especificaciones durante la realización del mismo, los cuales formarán parte de los registros de los lotes de acuerdo al procedimiento establecido. Se deben incluir aspectos como: especificaciones, frecuencia, registro, cantidad de muestra, responsable, manejo de resultados por fuera de especificaciones, destino final de las muestras, entre otros.
- 9.25 Antes de la autorización de cada lote de medicamentos homeopáticos, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote está conforme a las especificaciones establecidas para el producto final.
- 9.26 Los productos que no se encuentran conforme a las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes deben ser rechazados.
- 9.27 Las muestras de retención recolectadas de cada lote de producto terminado deben ser retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de caducidad. Normalmente los productos terminados deben mantenerse en su envase final y almacenados en las condiciones

recomendadas. Las muestras de materias primas y tinturas madres y cepas homeopáticas deben retenerse por un año por lo menos después de la fecha de caducidad del correspondiente producto terminado en las condiciones de almacenamiento adecuadas que garanticen su estabilidad. 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 estos puedan ser sometidos a dos nuevos análisis completos, como mínimo.

9.28 El departamento de control de calidad debe llevar a cabo una evaluación de los medicamentos homeopáticos y, cuando fuere necesario, de los materiales de partida y productos intermedios para garantizar el mantenimiento de las especificaciones durante el tiempo de vida útil del medicamento a través del desarrollo de estudios de estabilidad.

9.29 El departamento de control de calidad debe establecer fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.

9.30 Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente de determinación de la estabilidad, que incluya elementos tales como los siguientes:

9.30.1 Una descripción completa del medicamento homeopático objeto del estudio.

9.30.2 Los parámetros y métodos completos de pruebas, que describan todas las pruebas de actividad, pureza, ensayos microbiológicos y características físicas, como también evidencias documentadas de que esas pruebas indican estabilidad.

9.30.3 Disposición de que se incluya un número suficiente de lotes.

9.30.4 Cronograma de pruebas para cada medicamento.

9.30.5 Disposición de que se establezcan condiciones especiales de almacenamiento.

9.30.6 Disposición de que se retengan muestras apropiadas.

9.30.7 Un resumen de todos los datos obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

9.31 La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización y también después de cualquier cambio significativo de los procesos, equipos, materiales de envasado, etc.

CAPITULO X **Almacenamiento**

10.1 Las materias primas y materiales de envase, así como el producto terminado, deben ser guardados acorde con su naturaleza, garantizando una eficiente identificación del lote y su correcta rotación. La confiabilidad del almacenamiento y la distribución depende del método utilizado que a su vez depende de la naturaleza del producto, el sistema de calidad del laboratorio y el tipo de producción.

10.2 La recepción de materiales para la producción debe seguir procedimientos establecidos. Cada entrega debe ser registrada y verificada su conformidad. Deben establecerse procedimientos internos sobre la identificación, transporte de materias primas y material de empaque.

10.3 Todos los materiales que ingresan a la fábrica deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución.

10.4 Todos los materiales y productos deben almacenarse en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, claramente identificados 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 o que los primeros en vencer son los primeros que salen, de acuerdo a las necesidades.

10.5 Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que dispongan de materias primas e insumos que cumplan con las especificaciones respectivas y cuando sea posible obtenerla directamente del productor. Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida sea discutido por este con los proveedores. Es conveniente que el fabricante y los proveedores definan acerca de todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, como también los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo. Todo lo anterior soportado con documentación técnica científica.

10.6 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.

10.7 Se deben revisar todos los 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.

10.8 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 y aplicación de medidas correctivas.

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

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

10.10.1 El nombre de la materia prima y, cuando fuere aplicable, el código de referencia.

10.10.2 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).

10.10.3 Otros estados como cuarentena, en prueba, aprobados, rechazados, devueltos o retirados; cuando corresponda, la fecha de caducidad o la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba.

10.11 Deben adoptarse procedimientos o medidas adecuados para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Así mismo, se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.

10.12 Se deben utilizar exclusivamente materias primas aprobadas por el departamento de control de calidad y que estén dentro de su tiempo de vida útil.

10.13 Las materias primas deben ser dispensadas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados y medidos y colocados en envases limpios y etiquetados.

10.14 El peso y volumen de cada material dispensado deben ser controlados y esta operación debe registrarse.

10.15 Los materiales dispensados para cada lote del producto final deben mantenerse juntos y deben ser visiblemente etiquetados como tales.

10.16 Se debe prestar especial atención a los materiales de envasado impresos. Deben almacenarse en condiciones seguras. Para evitar confusión, las etiquetas sueltas 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.

10.17 Todo material de envasado primario o impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido y registrarse el destino final.

10.18 Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de envasado deben ser examinados, en lo que respecta a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.

10.19 Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos claramente identificados en condiciones ambientales apropiadas, que deben verificarse y registrarse periódicamente, estableciendo límites de aceptación.

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

10.21 Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su liberación final por parte del personal autorizado y siguiendo los procedimientos establecidos, deben almacenarse en las condiciones establecidas por el fabricante y que garanticen su estabilidad.

10.22 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, eliminados. Cualquiera que sea la determinación adoptada, esta debe ser aprobada por el personal autorizado y estar debidamente registrada.

10.23 Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino, el cual no deberá ser en ningún caso el reproceso, ni la conversión a muestras médicas. Esta decisión debe adoptarse lo más pronto posible.

10.24 Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados, Todas las acciones efectuadas deben registrarse debidamente.

10.25 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 de cada país.

10.26 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.

10.27 Deben existir procedimientos para el despacho de manera que se asegure que la calidad del producto no se vea alterada.

CAPITULO XI **Documentación**

11.1 La buena documentación es una parte esencial del sistema de garantía de calidad, por tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPMMH. 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 y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos; y proporcionar a la auditoría los medios necesarios para investigar de la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto. El diseño y la utilización de un documento dependen del fabricante. En algunos casos, todos o algunos de los documentos mencionados a continuación podrán integrar un conjunto de documentos, pero por lo general permanecerán separados.

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

11.3 Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización.

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

11.5 Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados.

11.6 Los documentos son indispensables para evitar errores provenientes de la comunicación verbal. La administración de estos documentos debe seguir un procedimiento donde se indique como mínimo:

11.6.1 Persona responsable de la emisión.

11.6.2 Persona(s) a la que va dirigido.

11.6.3 Lugar y sistema de archivo de la documentación.

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

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

11.9 Debe mantenerse un registro de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que se pueda tener conocimiento de todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de medicamentos homeopáticos. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos normalizados de operación, se deben mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto terminado.

11.10 Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos normalizados 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 a la computadora o modificar los existentes, y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse una clave y contraseña 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.

11.11 Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claras e inequívocas, y preparadas de conformidad con el formato establecido por la compañía. A menudo resulta conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de palabras, para indicar la condición en que se encuentra el producto (en cuarentena, aceptado, rechazado o estéril, por ejemplo).

11.12 Todos los medicamentos homeopáticos terminados deben ser identificados mediante los rótulos y/o etiquetas, conteniendo la información establecida en la normatividad sanitaria vigente.

11.13 Para los patrones de referencia, la etiqueta o documento adjunto debe indicar la concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez y condiciones de almacenamiento, en los casos apropiados.

11.14 Los procedimientos de prueba y métodos analíticos descritos en los documentos deben ser comprobados en el contexto de las instalaciones disponibles antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes.

11.15 Deben establecerse especificaciones y límites de aceptación adecuadamente autorizados y fechados, tanto para las materias primas y materiales de envasado como para los productos a granel y terminados; cuando sea apropiado, se establecerán también especificaciones para los productos intermedios o a granel. Deben incluirse también especificaciones para agua, disolventes, y reactivos (ácidos y bases, por ejemplo) usados en la producción.

11.16 Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de control de calidad, citando la referencia según el caso. Es necesario efectuar revisiones periódicas de las especificaciones para estar de acuerdo con las nuevas ediciones de las farmacopeas u otros compendios oficiales.

11.17 En los documentos que describen los procedimientos de prueba, se debe indicar la frecuencia exigida para la revaloración de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad.

11.18 La fórmula maestra autorizada deberá existir para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado y deberá incluir:

11.18.1 Nombre completo del producto, con el código y referencia del producto, dado en las especificaciones.

11.18.2 Descripción de la forma farmacéutica, dosis, contenido de principio activo y tamaño de lote.

11.18.3 Lista de todos los materiales 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.

11.18.4 Las especificaciones esperadas para el producto final, con los límites de aceptación; y las de los productos intermedios relevantes, cuando sea aplicable.

11.18.5 Descripción de los procesos y localización de los principales equipos a ser utilizados.

11.18.6 El método o referencia de los métodos utilizados en la preparación crítica de los equipos. Por ejemplo, limpieza (especialmente después de la elaboración o cambio de producto), acondicionamiento, calibración, esterilización, etc.

11.18.7 Descripción detallada, paso a paso de las instrucciones del proceso (Ej.: chequeo de materiales, pretratamiento, secuencia de la adición de materiales, tiempo de mezclas, temperaturas, dinamizaciones, etc.).

11.18.8 Las instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivos límites.

11.18.9 Cuando sea necesario, los requisitos para almacenamiento del producto, incluyendo el envase, etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento.

11.18.10 Las precauciones especiales que deben observarse.

11.19 Se debe contar con instrucciones escritas, claramente definidas y autorizadas oficialmente para la fabricación y acondicionamiento de cada producto, tamaño de lote y tamaño del envase.

11.20 Debe mantenerse un registro de proceso 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.

11.21 Antes de comenzar una operación de dispensación, fabricación, envase o acondicionamiento, se debe verificar y documentar si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos o materiales correspondientes al proceso anterior.

11.22 Durante el proceso y al momento en que se lleva a cabo cada acción, las mismas deben registrarse; dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado.

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

11.24 Deben establecerse procedimientos de operación y registros normalizados para la recepción de cada envío de materias primas y de materiales primarios y de envasado impresos.

11.25 Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el etiquetado interno, cuarentena y almacenamiento de las materias primas, materiales de envasado y otros.

11.26 Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para cada instrumento o equipo.

11.27 Debe establecerse procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para tomar las muestras; las instrucciones referentes al muestreo deben incluir:

11.27.1 El método y el plan de muestreo.

11.27.2 El equipo a ser empleado.

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

11.27.4 Las cantidades de las muestras a ser recogidas.

11.27.5 Instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra.

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

11.27.7 Precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril, biológico, nocivo, entre otros.

11.27.8 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 o terminado se identifique con un número de lote específico.

11.28.1 La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente. En el registro debe incluirse la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.

11.29 Deben establecerse por escrito 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.

11.30 Los registros de los análisis deben estar acordes a las especificaciones establecidas e incluir, como mínimo, los siguientes datos:

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

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

11.30.3 Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.

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

11.30.5 Las fechas de los análisis y aprobación o rechazo.

11.30.6 Las firmas de las personas responsables de los análisis y aprobación o rechazo.

11.30.7 Indicación clara de la aprobación o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto).

11.31 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 una persona autorizada.

11.32 Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto, a fin de facilitar el retiro del lote si fuese necesario.

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

11.33.1 Ensamblaje de equipos y su comprobación.

11.33.2 Aparatos de análisis y su calibración.

11.33.3 Mantenimiento, limpieza y saneamiento.

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

11.33.5 Control del medio ambiente.

11.33.6 Control de plagas.

11.33.7 Quejas.

11.33.8 Retiro de productos del mercado.

11.33.9 Devoluciones.

11.34 Debe mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables, y en ellos deben registrarse, como sea apropiado, las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fechas y la firma de las personas que llevan a cabo esas operaciones.

11.35 Debe 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.

11.36 Deben establecerse por escrito procedimientos por los cuales se asigne la responsabilidad para el saneamiento, describiendo detalladamente frecuencia de limpieza, métodos, equipos y materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de la limpieza.

11.37 Cuando existe la posibilidad de realizar producción y análisis por contrato, para lo cual 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.

11.38 Debe prepararse 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 y análisis farmacológicos, y en las BPPMH. Las partes contratantes deben manifestar su mutua conformidad con todas las disposiciones relacionadas con la producción y el análisis, las cuales deben conformarse a la autorización de comercialización.

11.39 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 a las exigencias de la autorización de comercialización y que ello ha sido comprobado.

11.40 En el contrato se debe estipular claramente quiénes 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. En lo que respecta al análisis, debe establecerse en el contrato si el contratista habrá de obtener muestras dentro de las instalaciones del fabricante.

11.41 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 de 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.

11.42 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 así mismo el procesamiento de información, si por el análisis efectuado según contrato se demuestra que el producto analizado debe ser rechazado.

11.43 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 referente al producto en cuestión.

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

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

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

11.47 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 BPMMH descritas en esta guía.

11.48 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 cualesquier otros requisitos legales.

11.49 El contratante debe asegurarse de 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, u otros productos.

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

11.51 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 contractual de productos, debe contar con la autorización respectiva.

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

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

CAPITULO XII

Quejas y reclamos

12.1 Quejas

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

12.1.2 Debe ser designada una persona que se responsabilice de atender todas las quejas y de decidir qué medidas deben adoptarse, juntamente con personal responsable para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la misma "persona autorizada", entonces esta debe ser informada acerca de toda queja, investigación o retiro de productos.

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

12.1.4 Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales, e investigada cuidadosamente. Las personas responsables del control de calidad y producción deben participar permanentemente en el estudio de estos problemas.

12.1.5 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 han sido afectados por dicho defecto.

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

12.1.7 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.

12.1.8 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 tal vez justifique que el producto sea retirado del comercio.

12.1.9 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.

12.2 Retiro de un producto

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

12.2.2 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 del producto, esta debe ser informada acerca de toda operación de retiro.

12.2.3 Se debe determinar 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 aquellos clientes a quienes se ha distribuido directamente el producto.

12.2.4 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.

12.2.5 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).

12.2.6 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.

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

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.

CAPITULO XIII **Asuntos Regulatorios**

13.1 Los medicamentos homeopáticos que se comercialicen en el país deben contar con el registro sanitario vigente expedido por el Invima y la información declarada en las etiquetas y/o empaques debe estar acorde a lo establecido en los Decretos 3554 de 2004, 1861 de 2006 y a lo autorizado en el registro sanitario respectivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos Homeopáticos. Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Capital Federal. (Argentina).
2. Decreto 3554. Ministerio de la Protección Social. 2004. Colombia.
3. Good Manufacturing Practices Guidance Document. Natural Health Products Directorate (NHPD). 2003. (Canadá).
4. Serie de Informes Técnicos 823 OMS, Informe Técnico 32. Organización Mundial de la Salud. 1992. (Ginebra).
5. German Homeopathic Pharmacopeia. Medpharm Scientific Publishers. 2003. (Germany).