

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmед.sld.cu

17/06/2011 AÑO XI

NÚMERO 00-131
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 97/2011. Regulación No. 58/2011. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos Homeopáticos.

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73, de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud y Director en funciones del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de fecha 12 de Agosto de 1994 se establecen las funciones y atribuciones del CECMED, entre las que se encuentran, otorgar certificados, licencias, autorizaciones, otros documentos resultantes de la actividad rectora del Centro.

POR CUANTO: El Comité Ejecutivo del Consejo de Ministro aprobó el acuerdo No. 4282 de fecha 7 de enero del 2002 que en su acápite tercero, punto 4, dispone que el CECMED es el encargado de establecer las regulaciones referentes a las Buenas Prácticas de Fabricación, así como a los requerimientos para la producción local, el registro Sanitario de Medicamentos Naturales, la autorización y control de los Ensayos Clínicos y todas aquellas medidas reguladoras relacionadas con los medicamentos de origen natural.

POR CUANTO: Los Medicamentos homeopáticos están siendo ampliamente utilizados en la terapia para la salud humana, por lo que se hace necesario desarrollar e implementar las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos homeopáticos que aseguren que éstos lleguen al paciente con la calidad, seguridad y eficacia requerida.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor las **Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos homeopáticos**", la que se anexa a la presente Resolución.

SEGUNDO: La presente Resolución entrará en vigor a partir de su firma.

TERCERO: El CECMED queda encargado de controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, así como proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

CUARTO: El Director del CECMED queda facultado para aprobar cuantas disposiciones resulten necesarias para cumplimentar la presente Resolución y/o actualización de la misma, en correspondencia con los avances y el desarrollo científico y de la reglamentación sanitaria nacional e internacional.

COMUNÍQUESE, al Instituto Finlay, Grupo Empresarial de Producciones Farmacéuticas y Químicas (LABIOFAM), Centro de Desarrollo e Investigaciones de Medicamentos (CIDEM) y a todos los centros involucrados total o parcialmente en la fabricación de medicamentos homeopáticos.

ARCHÍVESE, la presente Resolución quedará archivada en el Protocolo de Resoluciones de la Asesoría Jurídica del CECMED.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

DADA en Ciudad de La Habana, a los 6 días del mes de junio del 2011

"Año 53 de la Revolución"

Dr. RAFAEL B. PEREZ CRISITA
Director

1. GENERALIDADES.....4	REGISTRO DE PRODUCCIÓN DE LOTES.....26
2. DEFINICIONES.....4	REGISTRO DE ENVASADO DE LOTES.....27
3. SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD 8	EXPEDIENTES MAESTROS28
4. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS (BPFMH).....9	PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN Y GISTROS.....28
5. PERSONAL.....10	10. LIMPIEZA E HIGIENE... ..28
PERSONAL CLAVE10	11.PRODUCCIÓN..... 29
CAPACITACIÓN 12	PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y MICROBIOLÓGICA EN LA PRODUCCIÓN.....29
HIGIENE DEL PERSONAL.....13	OPERACIONES DE PRODUCCIÓN 30
6. INSTALACIONES 13	OPERACIONES DE ENVASADO31
ÁREAS AUXILIARES 14	12. CONTROL DE CALIDAD.....32
ÁREAS DE ALMACENAMIENTO..... 15	CONTROL DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS INTERMEDIOS Y TERMINADOS33
ÁREAS DE SECADO Y MOLIENDA 15	REQUISITOS DE LOS ENSAYOS33
ÁREAS DE PESADA15	MUESTRAS DE RETENCIÓN.....34
ÁREAS DE PRODUCCIÓN..... 16	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD34
ÁREAS DE CONTROL DE CALIDAD..... 16	13.CONTRATACION.....35
7. EQUIPOS 17	EL CONTRATANTE35
7. EQUIPOS DE MEDICIÓN Y ENSAYOS.....17	EL CONTRATISTA.....35
8. MATERIALES 18	EL CONTRATO36
MATERIAS PRIMAS 18	14. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN36
MATERIALES DE ENVASE 20	REVALIDACIÓN
PRODUCTOS INTERMEDIOS 20	15 CONTROL DE CAMBIOS38
PRODUCTOS TERMINADOS 21	16. LIBERACIÓN DE LOTES.....38
MATERIALES RECHAZADOS 21	17. CONTROL DE PRODUCTOS NO CONFORMES..... 39
PRODUCTOS RETIRADOS 21	18. DISTRIBUCIÓN.....39
PRODUCTOS DEVUELTOS 21	19. QUEJAS/ RECLAMACIONES.....40
REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO21	20. RETIRO DE PRODUCTOS41
PATRONES O MATERIALES DE REFERENCIA 21	21. AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORÍAS DE CALIDAD..41
MATERIALES DE DESECHO22	AUTOINSPECCIÓN 41
9. DOCUMENTACIÓN 22	AUDITORÍA DE CALIDAD 42
DOCUMENTOS LEGALES Y REGULATORIOS 23	AUDITORÍAS Y APROBACIÓN DE LOS PROVEEDORES.....43
ETIQUETAS 23	22. ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS 43
ESPECIFICACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO.....23	ACCIONES CORRECTIVAS..... 43
ESPECIFICACIONES PARA LAS MATERIAS PRIMAS..... 24	ACCIONES PREVENTIVAS 43
ESPECIFICACIONES PARA LA TINTURA MADRE24	23. REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO 43
ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS INTERMEDIOS ... 24	24. SEGURIDAD INTEGRAL44
ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS TERMINADOS....24	TRATAMIENTO DE DESECHOS Y RESIDUALES 44
ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DE LOS EXCIPIENTES...25	24. BIBLIOGRAFIA.....45
ESPECIFICACIONES PARA LOS MATERIALES DE ENVASE.25	1. GENERALIDADES
FÓRMULA MAESTRA25	1.1 Los medicamentos homeopáticos tienen su origen en sustancias puras simples provenientes de los tres reinos, mineral,
INSTRUCCIONES DE ENVASADO.....26	

vegetal y animal. Para garantizar la calidad en la preparación de productos homeopáticos son decisivos la determinación de la autenticidad y origen de los materiales iniciales y la definición del procedimiento de manufactura.

1.2 Las Buenas Prácticas de Fabricación son directrices que cubren los procesos de fabricación, instalaciones, personal, etiquetado y embalaje, se aplican a los productos farmacéuticos convencionales, así como a los medicamentos homeopáticos. Estas forman parte esencial del Sistema de Gestión de la Calidad, garantizando que los productos sean consistentemente producidos y controlados, conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

1.3 Esta regulación pretende establecer los requisitos que el Centro para el Control de la Calidad de los Medicamentos (en lo adelante CECMED) considera necesarios para que los medicamentos homeopáticos se produzcan, controlen, liberen y almacenen de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación. La misma es aplicable para las operaciones de fabricación de los medicamentos homeopáticos a escala industrial.

1.4 En la presente regulación se han tenido en cuenta aspectos establecidos en documentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de países con experiencia en la fabricación de los medicamentos homeopáticos.

1.5 La producción de medicamentos homeopáticos, cumplirá de forma general con lo establecido en ésta regulación y en dependencia de la forma farmacéutica del producto final, se aplicará además, el anexo correspondiente vigente de la Regulación No. 16/2006 Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos.

2. DEFINICIONES

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en esta regulación.

- 2.1 *Área limpia:* Área que cuenta con un control definido del ambiente respecto a la contaminación microbiana o por partículas, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.
- 2.2 *Buenas Prácticas de Fabricación:* Conjunto de requisitos y actividades relacionadas entre sí que aseguran que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.
- 2.3 *Calibración:* Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, registro y control, o 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.
- 2.4 *Calidad:* Grado en que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos.
- 2.5 *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.
- 2.6 *Contaminación cruzada:* Contaminación de una materia prima, producto intermedio o terminado con otra materia prima, material o producto durante la producción.
- 2.7 *Contaminación:* Introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica o de materias extrañas, o de otro medicamento homeopático dentro o sobre una materia prima, producto intermedio o terminado durante su producción, muestreo, envasado, almacenamiento o transportación.
- 2.8 *Control de la Calidad:* Parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad.
- 2.9 *Control de cambio:* Procedimiento escrito que describe la(s) acción(es) a tomar si se propone un cambio de instalaciones, materiales, sistemas, equipos y/o procesos usados en la fabricación, envasado o ensayo de un producto farmacéutico o que puede afectar la operación del sistema de gestión de la calidad o de apoyo. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado.
- 2.10 *Control de proceso:* Control efectuado durante la producción con el fin de monitorear y, si fuere necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto cumpla con sus especificaciones. El control del ambiente o del equipo puede considerarse parte del control de proceso.
- 2.11 *Cuarentena:* Estado de las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel o terminados aislados físicamente, o por otros medios efectivos, mientras se espera una decisión acerca de su

- liberación, rechazo o reprocesamiento.
- 2.12 *Desviación:* Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales negligentes o aleatorias que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso.
- 2.13 *Diluciones:* Se pueden realizar a partir de formas líquidas o sólidas, obtenidas mediante la desconcentración, en determinadas proporciones (1:10 para la escala decimal ó 1:100 para la centesimal) de una forma farmacéutica básica o de una droga, en un vehículo inerte, de tal manera que se van diluyendo en forma progresiva y constante con respecto al vehículo, a través de sucesivos pasajes de una dilución a otra.
- 2.14 *Documento:* Información y su medio de soporte. Ejemplo: Registro, especificación, procedimiento documentado, plano, informe, norma.
Nota 1: El medio de soporte puede ser papel, disco magnético, óptico o electrónico, fotografía o muestra patrón o una combinación de estos.
Nota 2: Con frecuencia, un conjunto de documentos, por ejemplo, especificaciones y registros se denominan "documentación".
- 2.15 *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 de un producto estéril en condiciones asépticas o de un producto que va ser esterilizado en su envase final normalmente no se considera como parte del envasado.
- 2.16 *Envío:* Cantidad de materia prima o de producto farmacéutico, preparada por un fabricante y que se suministra de una sola vez en respuesta a una determinada demanda o pedido. Un envío puede comprender uno o más envases o contenedores y puede incluir material proveniente de más de un lote.
- 2.17 *Especificación:* Lista detallada de requisitos con los cuales los productos o materiales usados u obtenidos deben estar conformes y sirven como base para la evaluación de la calidad de los mismos.
- 2.18 **GENE** *Establecer:* Acción que implica definir, documentar e implementar.
- 2.19 *Estudio de estabilidad:* Serie de ensayos que permiten obtener información para establecer el periodo de validez de un medicamento en su envase original y en las condiciones de almacenamiento especificadas.
- 2.20 *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.
- 2.21 *Expediente Maestro:* Conjunto de documentos que establece toda la información relacionada con la fabricación de un producto farmacéutico.
- 2.22 *Fabricación:* Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de la calidad, liberación, almacenamiento y distribución de medicamentos homeopáticos y los controles relacionados con estas operaciones.
- 2.23 *Fabricante:* Entidad que lleva a cabo operaciones de producción, envasado, etiquetado y/o reetiquetado de medicamentos homeopáticos.
- 2.24 *Forma farmacéutica:* Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su dosificación, administración o empleo.
- 2.25 *Fórmula maestra:* Documento (o conjunto de documentos) que especifica las materias primas con sus cantidades y materiales de envase, junto con una descripción de los procedimientos y precauciones requeridos para producir una cantidad específica de un producto terminado, como también las instrucciones de producción y controles de proceso.
- 2.26 *Homeopatía:* La homeopatía clásica es un sistema de medicina utilizado en la preparación de sustancias cuyos efectos, cuando se administra a personas sanas, corresponden a las manifestaciones de la enfermedad en los pacientes individuales.
- 2.27 *Inspección:* Actividades de examen, medición y ensayo de una o varias características de un medicamento (así como de las materias primas y materiales, procesos, procedimientos, equipos, actividades o sistemas que intervienen en su fabricación) y comparación de los resultados con los requisitos especificados para determinar si se obtiene la conformidad para cada una de las características.
- 2.28 *Lote:* Cantidad definida de materia prima, material de envase o producto elaborado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que pueda esperarse que sea homogéneo.
Nota 1: En algunas ocasiones es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde son unidos nuevamente para formar un lote final homogéneo.

- Nota 2: En el caso de los productos esterilizados en su envase final (terminalmente) el lote está determinado por la capacidad del autoclave.
- Nota 3: En procesos continuos de fabricación, el lote corresponde a una fracción definida de la producción, caracterizada por su homogeneidad.
- Nota 4: El tamaño del lote no se define como una cantidad fija obtenida de producto, ni como la suma de productos obtenidos en un intervalo de tiempo fijo.
- 2.29 *Materia prima*: Cualquier sustancia activa o inactiva, de calidad definida, usada en la producción de un producto farmacéutico, pero excluyendo los materiales de envase.
- Nota: Las materias primas pueden permanecer inalteradas, experimentar modificaciones o ser eliminadas durante el proceso de fabricación.
- 2.30 *Material de envase*: Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, pero excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque.
- 2.31 *Material de envase primario*: Elemento(s) del sistema de envase que está(n) en contacto directo con el medicamento.
- 2.32 *Material de envase secundario*: Elemento del sistema de envase que contiene al envase primario y no está en contacto directo con el medicamento.
- 2.33 *Medicamento Homeopático*: Medicamento constituido por sustancias de origen vegetal, mineral, animal o de composiciones naturales provenientes de productos fisiológicos o patológicos, denominados cepas homeopáticas, obtenido mediante un procedimiento de fabricación, según principios y técnicas propias de la homeopatía. Un medicamento homeopático puede contener varias preparaciones homeopáticas..
- 2.34 *Muestra de retención (o testigo)*: Muestra de cada lote de producto terminado, materia prima u otro material destinada a ser conservada por un tiempo establecido para cualquier referencia futura o ensayo que sobre ella determine realizarse.
- 2.35 *No conformidad*: Incumplimiento de un requisito.
- 2.36 *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.
- 2.37 *Número de lote*: Combinación bien definida de números, letras y/o símbolos que identifica inequívocamente un lote en las etiquetas, registros de lotes, certificados de análisis, etc. y que permite determinar la historia completa de su producción.
- 2.38 *Período de validez*: Periodo de tiempo durante el cual un medicamento homeopático, en condiciones de almacenamiento correctas, cumple con las especificaciones establecidas y que se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad.
- 2.39 *Persona autorizada*: Persona reconocida por la Autoridad Reguladora de Medicamentos, CECMED, responsable de asegurar que cada lote de producto terminado haya sido producido, ensayado y aprobado en correspondencia con las leyes y regulaciones vigentes en el país.
- 2.40 *Potenciación o dinamización*: Proceso combinado de dilución en serie y sucesión o trituración en cada paso en la fabricación de medicamentos homeopáticos.
- 2.41 *Procedimiento Normalizado de Operación (PNO)*: Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado (por ejemplo, manejo, mantenimiento y limpieza de equipos, validación, limpieza de instalaciones, control ambiental, muestreo e inspección).
- Nota: Algunos procedimientos pueden utilizarse como complemento de la documentación específica para un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.
- 2.42 *Producción*: Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto homeopático, desde la recepción de los materiales, el procesado y el envasado, etiquetado y reetiquetado, hasta llegar al producto terminado.
- 2.43 *Producto intermedio*: Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto a granel.
- 2.44 *Producto terminado*: Forma de dosis terminada que ha sido sometida a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en su contenedor final y el etiquetado.
- 2.45 *Proveedor*: Organización o persona que proporciona un producto; por ejemplo: productor, distribuidor, minorista o vendedor de un producto o prestador de un servicio o información. Nota 1: Un proveedor puede ser interno o externo a la organización. Nota 2: En una situación contractual un proveedor puede denominarse “contratista”.
- 2.46 *Reconciliación (o conciliación)*: Comparación entre la

- cantidad teórica y la cantidad real.
- 2.47 *Reensayo*: Análisis realizado a una materia prima, previamente analizada y aprobada, para confirmar el mantenimiento de las especificaciones establecidas por el fabricante, dentro de su período de validez.
- 2.48 *Registro*: Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de las actividades desempeñadas.
Nota: Los registros pueden utilizarse por ejemplo, para documentar la trazabilidad y para proporcionar evidencias de verificaciones, acciones preventivas y acciones correctivas.
- 2.49 *Registro maestro*: Documento o conjunto de documentos que sirven como base para la documentación del lote (registro de lote en blanco).
- 2.50 *Registros de lote*: Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto terminado. Estos documentos contienen la historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.
- 2.51 *Registro Sanitario (Registro de Medicamentos Homeopáticos)*: Autorización oficial emitida por el CECMED mediante la cual se aprueba la comercialización de los medicamentos homeopáticos, tanto de producción nacional como de importación, una vez evaluada como satisfactoria su calidad y eficacia, así como las características de su fabricante.
- 2.52 *Sarcodes*: Son medicamentos homeopáticos preparados a partir de tejidos o sustancias fisiológicas de origen de animales sanos, bajo el cumplimiento de los requisitos técnicos de fabricación correspondientes.
- 2.53 *Sucusión*: procedimiento de agitación vigorosa con impacto o colisión elástica llevado a cabo en cada fase de la dilución en la preparación de una potencia homeopática.
- 2.54 *Sistema de Gestión de la Calidad*: Sistema de gestión para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad.
- 2.55 *Validación*: Acción documentada que demuestra, de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema realmente brinda los resultados esperados.
3. SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD
- 3.1 El fabricante establecerá y mantendrá un Sistema de Gestión de la Calidad, donde se incluirán los requisitos específicos de la Regulación sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos Homeopáticos vigente, el que será plenamente documentado y su eficacia monitoreada.
- 3.2 El sistema de gestión de la calidad garantizará que:
- los medicamentos homeopáticos sean diseñados y desarrollados de tal forma que se tengan en cuenta los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos Homeopáticos y siguiendo las técnicas homeopáticas oficiales.
 - las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y se adopten en ellas los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación los medicamentos homeopáticos;
 - las responsabilidades del personal de dirección estén claramente especificadas en las descripciones de los puestos de trabajo;
 - se tomen las medidas necesarias para la fabricación, suministro y uso de las materias primas y materiales de envase adecuados;
 - se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios y productos a granel, así como los controles de proceso, inspecciones, calibraciones y validaciones, según lo reflejado en el Expediente de Registro vigente y en cualquier otra documentación regulatoria aprobada;
 - el producto terminado sea procesado y controlado adecuadamente, de acuerdo con los procedimientos definidos, registrando toda la información obtenida en el registro de producción del lote;
 - los medicamentos homeopáticos no sean vendidos ni suministrados antes de que la(s) persona(s) autorizada(s), haya(n) certificado que cada lote de producción ha sido producido y controlado de acuerdo con su Registro Sanitario y con otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y liberación de los medicamentos homeopáticos;
 - se hayan tomado medidas necesarias para asegurar, en todo lo posible, que los medicamentos homeopáticos sean almacenados por el fabricante, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que su calidad se mantenga durante todo el período de validez;
 - se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de gestión de la calidad;

- j) las desviaciones sean reportadas, investigadas y registradas;
- k) exista un sistema para la aprobación de los cambios que puedan tener impacto sobre la calidad del producto;
- l) se realicen evaluaciones periódicas de la calidad de los medicamentos homeopáticos con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos y asegurar su mejora continua.

4. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS (BPFMH)

4.1 Las BPFMH tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes en cualquier producción de medicamentos homeopáticos. Tales riesgos son esencialmente de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes no esperados o imprevistos) y mezcla (confusión). Los requerimientos básicos de las BPFMH son:

- a) todos los procesos de fabricación estarán claramente definidos, sistemáticamente revisados a la luz de la experiencia y mostrarán que son capaces de brindar consistentemente medicamentos homeopáticos de calidad requerida y que cumplen con sus especificaciones;
- b) los pasos críticos del proceso de fabricación y los cambios significativos al proceso serán validados;
- c) se dispondrán de todos los recursos necesarios, incluyendo:
 - personal calificado y capacitado apropiadamente;
 - instalaciones y locales adecuados;
 - equipos y servicios adecuados;
 - materiales, envases, y etiquetas correctos;
 - procedimientos e instrucciones aprobados; y
- d) almacenamiento y transporte apropiados las instrucciones y procedimientos se redactarán en un lenguaje claro, sin ambigüedades y serán aplicables a los medios de producción disponibles;
- e) los operadores estarán capacitados para ejecutar correctamente los procedimientos;
- f) se mantendrán registros (manualmente y/o instrumentos registradores) durante la fabricación, que demuestren que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa será completamente

registrada e investigada;

- g) los registros de producción, control y distribución permitirán conocer la historia completa de un lote, de manera tal que se garantice la trazabilidad del producto, los que serán retenidos de forma accesible y comprensible;
- h) se tomarán medidas durante el almacenamiento y distribución de los productos con vistas a minimizar cualquier riesgo que incida sobre la calidad;
- i) se dispondrá de un sistema que permita la retirada oportuna de cualquier lote de la venta o suministro;
- j) se examinarán las quejas / reclamaciones de los productos comercializados, se investigarán las causas de los defectos de calidad y no conformidades y se adoptarán las acciones pertinentes para prevenir que los defectos se repitan.

5. PERSONAL

- 5.1 El fabricante contará con un número suficiente de empleados que posean la experiencia práctica y las calificaciones necesarias.
- 5.2 El fabricante contará con un organigrama detallado de toda la organización.
- 5.3 Las tareas y responsabilidades específicas de cada individuo serán comprendidas por las personas involucradas y definidas por escrito en las descripciones del puesto de trabajo.
- 5.4 El personal contará con la autoridad necesaria para cumplir las tareas y responsabilidades asignadas. Las respectivas tareas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas idóneas, de un adecuado nivel de calificación. No existirán vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPFMH.
- 5.5 Todo el personal conocerá, comprenderá y aplicará los principios que rigen las BPFMH relacionadas con su trabajo y recibirán capacitación inicial y periódica, incluyendo instrucciones de seguridad e higiene, de acuerdo con sus necesidades.
- 5.6 Se adoptarán las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad.

Personal clave

- 5.7 El personal clave incluye al jefe de producción, al jefe de calidad y la(s) persona(s) autorizada(s).

- 5.8 Los puestos claves serán ocupados por personas que trabajen a tiempo completo en la entidad.
- 5.9 Los jefes de producción y de calidad serán independientes uno del otro.
- 5.10 Las direcciones de calidad y producción podrán compartir algunas funciones con otras direcciones, siempre que no existan conflictos de intereses.
- 5.11 El personal clave poseerá la educación científica y la experiencia práctica requerida por la legislación nacional.
- 5.12 El personal poseerá una adecuada experiencia práctica en la fabricación y aseguramiento de la calidad de los medicamentos homeopáticos. A fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerzan sus responsabilidades bajo la orientación de un experto.
- 5.13 Los jefes de producción y de calidad generalmente podrán compartir las siguientes responsabilidades relacionadas con la calidad:
- autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;
 - vigilancia y control del ambiente de fabricación;
 - higiene de la planta;
 - validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;
 - capacitación, incluyendo los principios del sistema de gestión de la calidad y su aplicación;
 - aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;
 - aprobación y vigilancia de los fabricantes contratados;
 - establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.
 - retención de registros
 - vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPFMH; k) inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.
- 5.14 El jefe de producción tendrá las siguientes responsabilidades:
- asegurar que los productos sean producidos y almacenados en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida;
 - aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles de proceso, y asegurar su estricta implementación;
 - asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por una persona designada;
- chequear el mantenimiento del departamento, instalaciones y equipos;
 - asegurar que se lleven a cabo las debidas validaciones de procesos y las calibraciones de los equipos de control, que tales actividades sean registradas y que los informes correspondientes estén disponibles;
 - asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y periódica del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- 5.15 El jefe de calidad tendrá las siguientes responsabilidades:
- aprobar o rechazar las materias primas, materiales de envase, intermedios, a granel y productos terminados en correspondencia con sus especificaciones;
 - evaluar los registros de los lotes;
 - asegurar que se lleven a cabo todos los ensayos necesarios;
 - aprobar las instrucciones de muestreo, las especificaciones, los métodos de ensayo y otros procedimientos de control de la calidad;
 - aprobar y controlar los análisis llevados a cabo bajo contrato;
 - chequear el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos;
 - asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo de los procedimientos analíticos, así como las calibraciones de los equipos de control;
 - asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades;
- 5.16 La función de aprobar la liberación de un lote o producto terminado puede ser delegada en una persona designada con suficiente calificación y experiencia, la que liberará el producto en correspondencia con un procedimiento escrito.
- 5.17 La persona autorizada para aprobar la liberación de un lote asegurará que siempre se cumplan los siguientes requerimientos:
- los requisitos definidos para el producto en el Registro Sanitario sean cumplidos por el lote en cuestión;
 - se sigan los principios y requerimientos de las BPFMH;
 - los procesos de producción y ensayo hayan sido validados;

- d) se desarrollen todos los controles y ensayos necesarios y tenidos en cuenta en los registros de producción;
- e) cualquier cambio planificado o desviación en la producción o control de la calidad haya sido notificado en correspondencia con un sistema de reporte bien definido antes de que cualquier producto sea liberado. Tales cambios requieren ser notificados, y aprobados en algunos casos, por la Autoridad Reguladora de Medicamentos;
- f) cualquier muestreo adicional, inspección, ensayo o control haya sido llevado a cabo o iniciado, según corresponda, para cubrir cualquier cambio planificado o desviación;
- g) toda la documentación necesaria de producción y control de la calidad haya sido completada y endosada por los supervisores entrenados en las disciplinas apropiadas;
- h) las inspecciones y controles hayan sido desarrollados por personas experimentadas y capacitadas;
- i) las aprobaciones hayan sido dadas por las personas autorizadas;
- j) todos los factores relevantes hayan sido considerados, incluyendo los no específicamente relacionados con el lote objeto de revisión (por ejemplo, subdivisión de un lote en fracciones, factores asociados con corridas de producción continuas)

Capacitación

5.18 El fabricante definirá y documentará los requisitos de calificación para todo el personal, de acuerdo con las características y complejidad de la actividad que desempeñe.

5.19. El fabricante desarrollará la capacitación del personal de acuerdo con 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 para todo el personal que así lo requiera.

5.20 Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPFMH, el personal nuevo recibirá capacitación adecuada a las funciones y responsabilidades que se le han sido asignadas.

5.21 La capacitación será continua y periódicamente se evaluará su efectividad, quedando constancia escrita en un expediente que se habilitará para cada trabajador.

5.22 Los programas aprobados estarán disponibles y se mantendrán registros de su cumplimiento.

5.23 El ingreso de visitantes y personal no capacitado a las áreas de producción y de control de calidad se realizará con

información previa acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas. Además, dicho ingreso será supervisado.

5.24 Los consultantes y personal contratado estarán calificados para los servicios que los mismos proveen. Las evidencias correspondientes serán incluidas en los registros de capacitación.

5.25 El fabricante establecerá y mantendrá procedimientos apropiados para asegurar que el personal que cambia de puesto de trabajo dentro de la empresa, reciba el adiestramiento necesario antes de comenzar a desempeñar el nuevo cargo.

Higiene del personal

5.26 El fabricante establecerá y mantendrá requisitos de salud, higiene y vestuario para todo el personal.

5.27 Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, según sea apropiado, será sometido a exámenes médicos. El personal que realice inspecciones visuales se someterá a exámenes oculares periódicos.

5.28 Todos los empleados serán capacitados en las prácticas de la higiene personal. Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben observar un alto nivel de higiene personal. En especial, se instruirá al personal sobre el lavado de las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se colocarán carteles alusivos a esa obligación y dichas instrucciones se cumplirán.

5.29 Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no se le permitirá manipular materias primas, de envase, en proceso y terminados, hasta que se compruebe que la condición ha desaparecido o no constituye un riesgo.

5.30 Todos los empleados serán instruidos y motivados a que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.

5.31 Se evitará el contacto de las manos del operario con las materias primas, materiales de envase primarios, productos intermedios y a granel, así como con cualquier parte del equipamiento que entre en contacto directo con dichos productos.

5.32 Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal vestirá ropas adecuadas a las labores que realiza, incluyendo cobertores para la cabeza. Los uniformes usados, si son reutilizables, se colocarán en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavados y, si

fuera necesario, desinfectados o esterilizados.

5.33 Estará prohibido fumar, comer, beber, mantener plantas, alimentos, bebidas, elementos de fumar y medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

5.34 Los procedimientos relacionadas con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplicarán a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, personal de dirección e inspectores.

6. INSTALACIONES

6.1 Las instalaciones estarán localizadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizan. Permitirán una limpieza efectiva y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

6.2 Los alrededores de las instalaciones estarán libres de elementos insalubres o que puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

6.3 Se definirá y controlará el acceso a las áreas y la utilización de cada local, de forma que se impida el ingreso y el tránsito de personas no autorizadas.

6.4 Las instalaciones se mantendrán en buen estado de conservación y asegurarán que las operaciones de mantenimiento y reparación no representen ningún peligro para la calidad de los productos.

6.5 Las instalaciones serán limpiadas y, donde sea aplicable, desinfectadas de acuerdo con procedimientos detallados por escrito. Se mantendrán registros de estas operaciones.

6.6 El suministro eléctrico de las instalaciones, así como la iluminación, temperatura, humedad y ventilación serán adecuados.

6.7 Las instalaciones estarán diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la protección contra la entrada de insectos y otros vectores. Existirá un procedimiento para el control de roedores y plagas.

6.8 Las instalaciones estarán diseñadas para asegurar el flujo lógico de los materiales y personal. Los flujos de personal, material (limpio y sucio), procesos y desechos estarán definidos

y documentados.

6.9 Los locales estarán bien drenados, sin peligro de formación de acumulaciones.

6.10 Se tomarán medidas para prevenir la entrada de personal no autorizado a las instalaciones. Las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad no serán utilizadas como un pasillo de tránsito por el personal que no trabaja en las mismas.

6.11 Todas las áreas y locales estarán identificados.

6.12 Los sistemas de apoyo (por ejemplo, agua de uso farmacéutico, vapor, aire comprimido, sistema de calefacción, ventilación y acondicionamiento del aire, gases) se calificarán y monitorearán periódicamente con el fin de verificar que se encuentran dentro de los límites especificados. Se tomarán acciones siempre que sean excedidos los límites establecidos.

Áreas auxiliares

6.13 Las áreas de comedor y descanso estarán separadas de las instalaciones de producción y control.

6.14 Las instalaciones para el cambio y la conservación de la ropa, así como los baños, duchas o servicios sanitarios, serán fácilmente accesibles y en correspondencia con el número de usuarios o trabajadores.

6.15 Los baños no se comunicarán directamente con las áreas de producción o almacenamiento y se proveerán de materiales para el lavado, desinfección y secado de las manos.

6.16 Los locales de mantenimiento y talleres estarán separados de las áreas de producción. Las herramientas, partes de equipos y repuestos que se almacenen en áreas de producción, se mantendrán en cuartos separados o en armarios reservados exclusivamente para este uso.

Áreas de almacenamiento

6.17 Las áreas de almacenamiento poseerán la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos, con la separación y segregación requeridas: materias primas y materiales de envase, productos intermedios, a granel y terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados.

6.18 Las áreas de almacenamiento se mantendrán limpias, secas, suficientemente iluminadas y dentro de los límites de temperatura aceptables. En los casos donde se requieran condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo, de temperatura y/o humedad), las mismas serán garantizadas de forma continua, controladas, monitoreadas y registradas.

6.19 Las áreas de recepción y despacho estarán separadas y protegerán a los productos y materiales de las inclemencias del tiempo. Las áreas de recepción se diseñarán y equiparán de tal forma que los contenedores de los materiales recepcionados

puedan ser limpiados, si fuera necesario, antes del almacenamiento.

6.20 Las áreas de cuarentena estarán separadas, claramente señalizadas y su acceso quedará restringido a personal autorizado.

6.21 Se garantizará el almacenamiento segregado de los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos; las áreas previstas para el almacenamiento de los mismos estarán debidamente señalizadas y el acceso a estos materiales estará limitado solamente al personal autorizado.

6.22 Se garantizará el almacenamiento seguro de los materiales de envase impresos. El acceso al área de almacenamiento de estos materiales estará limitado sólo al personal autorizado.

6.23 El área de almacenamiento de muestras de retención de materias primas y de productos terminados podrá estar físicamente en cualquier área de la empresa, pero su acceso estará restringido solamente al personal autorizado de Calidad.

6.24 No se permitirá el almacenamiento de productos alimenticios en las áreas destinadas al almacenamiento de materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y terminados.

Áreas de secado y molienda

6.25 El secado y molienda de materiales que puedan emplearse para la obtención de las tinturas madres debe realizarse en áreas separadas de las áreas de producción, diseñadas para este uso, por ejemplo, con dispositivos o equipos especiales para el control y/o extracción del polvo que minimice el riesgo de contaminación a otras áreas y proteja el medio ambiente.

6.26 La manipulación de materiales de origen animal y/o biológico [nosodes y sarcodes] se realizará en áreas calificadas, con inyección y extracción independiente. La calificación del área será en correspondencia a la naturaleza del material que se manipule y su forma farmacéutica.

Áreas de pesada

6.27 La pesada de las materias primas y la estimación del rendimiento mediante esa operación se realizará en áreas separadas, diseñadas para este uso, por ejemplo, con dispositivos o equipos especiales para el control y/o extracción del polvo. Estas áreas podrán ser parte de las áreas de almacenamiento o de producción

Áreas de producción

6.28 Los locales estarán preferiblemente dispuestos de tal forma que la producción se realice en áreas conectadas en un orden lógico, en correspondencia con la secuencia de las operaciones y los requisitos de limpieza.

6.29 La adecuación del espacio de trabajo y almacenamiento de los productos en proceso permitirá la ubicación lógica y ordenada de

los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los diferentes medicamentos homeopáticos o sus componentes, se evite la contaminación cruzada y se reduzca el riesgo de omisión e incorrecta aplicación de cualquiera de las etapas de producción o control.

6.30 Donde las materias primas, materiales de envase primarios, productos intermedios o a granel estén expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) serán lisas, no poseerán grietas, aberturas ni hendiduras y no desprenderán partículas. Además, dichas superficies permitirán una fácil y efectiva limpieza y, si es necesario, desinfección.

6.31 Las tuberías, conductos, luminarias, interruptores de luz, puntos de ventilación y otros servicios estarán diseñados y ubicados de tal forma que se evite la presencia de recovecos o desniveles difíciles de limpiar. Siempre que sea posible, por razones de reparación y mantenimiento, se tendrá acceso a los mismos desde el exterior de las áreas de producción.

6.32 Los drenajes serán de tamaño adecuado y estarán diseñados y equipados para prevenir contracorrientes o reflujos.

6.33 Las áreas de producción estarán ventiladas, con sistemas de manejo de aire adecuados a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas y al ambiente exterior. Dichas áreas serán regularmente monitoreadas, tanto durante los períodos de producción como en los de no producción, con el fin de asegurar el cumplimiento con sus especificaciones de diseño.

6.34 Las instalaciones para el envasado de los medicamentos homeopáticos estarán diseñadas y ubicadas de tal forma que se eviten mezclas o contaminaciones cruzadas.

6.35 Las áreas de producción estarán bien iluminadas, especialmente donde se efectúen los controles visuales en línea.

Áreas de Control de Calidad.

6.36 Los laboratorios de control de calidad estarán separados de las áreas de producción. A su vez, las áreas donde se ejecuten métodos ensayos microbiológicos, análisis químicos y fisicoquímicos, estarán separadas entre sí.

6.37 Los laboratorios de control se diseñarán de conformidad con las operaciones que en ellos se realizan. Contarán con suficiente espacio para evitar mezclas y contaminación cruzada. Existirán espacios adecuados para el almacenamiento de muestras, materiales de referencia (si fuere necesario, con refrigeración), solventes, reactivos y registros.

6.38 El diseño y las dimensiones de los laboratorios permitirán la instalación de los equipos e instrumentos que se requieran, dejando espacio suficiente entre uno y otro, a fin de que el personal trabaje cómodamente y se puedan llevar a cabo con facilidad los servicios de mantenimiento, calibración y limpieza.

6.39 Las muestras de retención de materias primas y productos terminados deben estar almacenadas en las condiciones requeridas y en un área independiente, con control de humedad y temperatura como mínimo, donde el personal de calidad tenga acceso.

7. EQUIPOS

7.1 Los equipos estarán diseñados, contruidos, ubicados, adaptados y mantenidos de conformidad a las operaciones que se realizan en los mismos. El diseño y ubicación de los mismos reducirá al mínimo el riesgo de errores y permitirá una limpieza y mantenimiento efectivos, a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo y suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre calidad de los productos.

7.2 Las tuberías estarán claramente identificadas respecto a su contenido (preferiblemente utilizando el código internacional de colores) y, donde sea aplicable, la dirección del flujo.

7.3 Se establecerán, mantendrán y controlarán programas de mantenimiento de los equipos.

7.4 Se utilizarán solamente equipos limpios y secos, y que no constituyan una fuente de contaminación.

7.5 Las partes de los equipos que entren en contacto directo con el producto no serán reactivas, aditivas ni absorbentes, y serán fácilmente accesibles para la limpieza o removibles.

7.6 Los equipos defectuosos o que ya no se utilizan, serán removidos de las áreas de producción y control de la calidad. Si esto no fuera posible, estarán claramente identificados como defectuosos para prevenir su uso.

7.7 El equipamiento no dedicado se limpiará entre las producciones de los diferentes medicamentos homeopáticos, siguiendo procedimientos de limpieza validados, con vistas a prevenir la contaminación cruzada.

7.8 Se seleccionarán instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.

7.9 Los equipos y accesorios se conservarán limpios, secos y debidamente protegidos.

Equipos de medición y ensayo.

7.10 El fabricante identificará todos los equipos de medición y ensayo, incluyendo la cristalería.

7.11 El fabricante dispondrá, para las operaciones de producción y control, de balanzas y otros equipos de medición de rango y precisión adecuados, calibrados sobre la base de un programa establecido.

7.12 Los equipos del laboratorio serán adecuados a los procedimientos de ensayo previstos.

7.13 El fabricante garantizará que los equipos e instrumentos de medición sean utilizados solamente dentro del rango de operación calibrado y/o calificado.

7.14 El fabricante asegurará que los equipos estén identificados con respecto al estado de la calibración.

7.15 El fabricante conservará los certificados de calibración emitidos por las autoridades metrológicas con la información pertinente actualizada.

7.16 Los registros de la calibración de los medios de medición se mantendrán fácilmente disponibles para el personal que los utiliza y para las personas responsables de la calibración de los mismos.

8. MATERIALES

8.1 Los materiales usados en las operaciones de limpieza, lubricación del equipamiento y control de vectores no entrarán en contacto directo con el producto.

8.2 Todos los materiales que ingresen a la entidad y los productos terminados serán sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sean liberados para su uso o distribución.

8.3 Todos los materiales y productos se almacenarán en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que expiran son los primeros que salen.

8.4 Las materias primas y materiales de envase que hayan sido expuestos a condiciones de almacenamiento diferentes a las establecidas no serán utilizados en la fabricación de medicamentos, a menos que antes de su uso sean reensayados o reexaminados, según proceda, y se verifique que los mismos cumplen con sus especificaciones.

8.5 El agua usada en la fabricación de medicamentos homeopáticos será adecuada según el uso previsto.

8.6 Solo se utilizarán en la fabricación materiales que estén correctamente rotulados, conformes a sus especificaciones e identificados con respecto a su estado de inspección.

8.7 Todo material no conforme con las especificaciones será claramente identificado y segregado en un área específica aislada, de forma tal que se impida su uso eventual en cualquier operación, hasta que se tome una decisión definitiva en relación con el mismo.

Materias primas

- 8.8 La materia prima utilizada para los productos homeopáticos debe caracterizarse para determinar, donde sea aplicable, el origen, la historia y la naturaleza del material de partida:
- a) si es de origen botánico:
 Nombre científico en idioma latín (familia, género, especie, variedad y autor);
 Sinonimias de nombres científicos (género, especie y autor);
 Nombre(s) común(es);
 Hábitat y distribución geográfica;
 Tipo y condiciones del cultivo (cultivado, manejado o silvestre);
 Parte(s) de la planta usada(s), indicar si se usa material fresco o desecado o si es sometido a proceso especial, por ejemplo “corteza seca del tallo”, “raíz seca”, “partes aéreas frescas”, etc;
 Principales constituyentes de la droga vegetal;
 Obtención (técnica y fecha de recolección, tratamiento postcosecha y secado (si procede));
 Posibles adulterantes o sustituyentes enunciados por su nombre científico;
 Indicar la forma farmacéutica (tintura o macerado glicerinado) y la Farmacopea Homeopática a la que corresponde (en caso que proceda).
- b) si es de origen biológico:
 Nombre científico del animal: género, especie;
 Origen geográfico del animal;
 Fuente del animal;
 Edad del animal.
 Principales constituyentes;
 Indicar si se ha utilizado el animal entero o sus partes u órganos, o sus secreciones naturales o patológicas;
 Tamaño de los pool de partes, órganos o secreciones;
 Modo de obtención;
 Tratamiento y condiciones de transporte y de conservación de los órganos o de los pool de órganos o secreciones;
 Certificado de Salud de los animales de partida.
- c) si es de origen mineral o química, por la forma física, fórmula estructural y la masa molecular relativa.
 Denominación Común Internacional (DCI);
 Denominación química;
 Otras denominaciones;
- Forma física;
 Fórmula y masa molecular;
 Composición;
 Si se trata de sustancias cuya denominación no implique composición química definida, la misma deberá ser aclarada mediante ficha técnica del proveedor o bajo declaración jurada por el Laboratorio productor;
 En el caso de sustancias provenientes de la síntesis orgánica, indicar su fórmula desarrollada y sus características fisicoquímicas;
- 8.9 Las materias primas serán adquiridas solamente de los proveedores aprobados y, siempre que sea posible, directamente del fabricante. Todos los aspectos críticos de la producción y el control de las materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, así como los procedimientos a seguir en caso de queja / reclamación o rechazo, serán acordados contractualmente entre el fabricante y el proveedor.
- 8.10 La adquisición de las materias primas involucrará a personal que posea conocimientos generales y específicos acerca de los productos y sus proveedores.
- 8.11 El cambio de la fuente de suministro de las materias primas críticas será tratado de acuerdo con el apartado 15 “Control de cambios”.
- 8.12 En cada envío los contenedores serán chequeados, como mínimo, respecto a la integridad y sellado de los envases y se revisará la correspondencia entre la orden o pedido, la nota de envío y las etiquetas del proveedor.
- 8.13 Todos los materiales recibidos serán revisados o chequeados para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores se limpiarán y, si se requiere, etiquetarán con la información establecida. Donde etiquetas adicionales sean colocadas a los contenedores, la información original no se perderá y permanecerá visible.
- 8.14 Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda afectar adversamente la calidad de un producto se registrará e informará a la Dirección de Calidad para su investigación.
- 8.15 Si un envío de materiales está compuesto por diferentes lotes, cada uno se considerará por separado para el muestreo, ensayo y liberación.
- 8.16 Las materias primas en el área de almacenamiento serán etiquetados apropiadamente. Las

etiquetas contendrán la siguiente información, como mínimo:

- d) nombre con que ha sido designado el producto y, cuando proceda, el código interno de referencia;
- e) número de lote asignado por el proveedor y, si lo hubiese, el número de lote o control asignado por el fabricante, de forma que se asegure la trazabilidad;
- f) estado o condición del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en ensayo, liberado, rechazado, devuelto o retirado);
- g) cuando corresponda, fecha de vencimiento o de reensayo.

8.17 Se utilizarán exclusivamente materias primas liberadas por Calidad y que no hayan sobrepasado su fecha de vencimiento.

8.18 Las materias primas serán expedidas o dispensadas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, para asegurar que dichos materiales sean exactamente pesados y medidos y colocados en envases limpios y adecuadamente etiquetados.

8.19 Cada material dispensado, así como su peso o volumen será independientemente chequeado y dicha actividad será registrada.

8.20 Los materiales dispensados para cada lote de producto final se mantendrán juntos y estarán visiblemente etiquetados como tales.

Materiales de envase

8.21 La adquisición, manipulación y control de los materiales de envase primarios e impresos se efectuará de la misma manera que en el caso de las materias primas.

8.22 Los materiales de envase impresos se almacenarán en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Las etiquetas y otros materiales impresos sueltos serán almacenados y transportados en contenedores cerrados independientes, a fin de evitar mezclas y confusiones.

8.23 Los materiales de envase se expedirán para su uso solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

8.24 A cada envío o lote de material impreso o de material de

envase primario se le asignará un número especial de referencia o marca de identificación.

8.25 Todo material de envase primario o impreso desactualizado u obsoleto será destruido y dicha actividad será registrada.

8.26 Todos los productos y materiales de envase a ser usados serán chequeados antes de su envío al departamento de envase, respecto a su cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de envasado.

Productos intermedios

8.27 Los productos intermedios serán claramente identificados y mantenidos en las condiciones especificadas para cada producto.

8.28 Los productos intermedios, adquiridos como tales, serán manipulados y recepcionados como si fueran materias primas.

Productos terminados

8.29 Los productos terminados se mantendrán en cuarentena hasta su liberación final, después de lo cual serán almacenados como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.

8.30 La evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria para la liberación de estos productos para su venta se describen en el apartado 16 "Liberación de lotes".

Materiales rechazados

8.31 Los materiales y productos rechazados serán claramente identificados como tales, almacenados separadamente en áreas restringidas.

8.32 Los materiales y productos rechazados serán devueltos a los proveedores o destruidos en el menor tiempo posible. Cualquiera que sea la determinación adoptada, ésta será aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

Productos retirados

8.33 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. Esta decisión debe adoptarse lo más pronto posible.

Productos devueltos

8.34 Los productos devueltos, provenientes del mercado, serán eliminados. Todas las acciones efectuadas serán registradas apropiadamente.

Reactivos y medios de cultivo

8.35 Existirán registros para la recepción y preparación de los reactivos y medios de cultivo.

8.36 Los reactivos serán preparados y etiquetados apropiadamente, de conformidad con procedimientos escritos.

8.37 Los medios de cultivo serán preparados, esterilizados, identificados y conservados según los procedimientos propios para cada uno de ellos.

Patrones o materiales de referencia

8.38 Se utilizarán, siempre que existan, materiales de referencia oficiales. Estos serán usados solamente para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

8.39 Los materiales de referencia preparados por el fabricante serán analizados, autorizados y almacenados de igual forma que los materiales de referencia oficiales. Ellos serán mantenidos en un área segura bajo del responsabilidad de una persona designada al efecto.

8.40 Podrán establecerse materiales de referencia secundarios o de trabajo mediante la aplicación de pruebas y controles adecuados, a intervalos regulares, para garantizar su estandarización

8.41 Todos los materiales de referencia preparados por el fabricante serán estandarizados contra un material de referencia oficial, cuando esté disponible, inicialmente y a intervalos periódicos.

8.42 Todos los materiales de referencia serán almacenados y usados de tal forma que no se vea afectada su calidad.

Materiales de desecho

8.43 Se adoptarán las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables serán almacenados en contenedores de adecuado diseño, separados y cerrados, de conformidad a la legislación nacional.

8.44 No se permite la acumulación de los materiales de desecho; estos serán colectados en recipientes adecuados para su remoción o traslado a los puntos de colección fuera de los edificios y serán dispuestos o eliminados en forma inocua y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes.

9. DOCUMENTACIÓN

9.1 Los documentos serán diseñados, preparados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Los mismos cumplirán con las exigencias enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.

9.2 El fabricante garantizará la trazabilidad de todos los documentos relacionados con cualquiera de las etapas de la fabricación del medicamento.

9.3 El fabricante contará con un sistema que establezca los procedimientos y registros para la elaboración, revisión, modificación, reproducción, control, conservación, distribución y derogación de la documentación.

9.4 Los documentos presentarán un formato uniforme y serán aprobados, firmados y fechados por las personas designadas, en un lugar fácilmente identificable del documento. Ningún documento se modificará sin autorización y aprobación.

9.5 Se aplicarán las reglas y recomendaciones del Sistema Internacional de Unidades, siempre que sea procedente.

9.6 El fabricante garantizará que sólo las ediciones actualizadas de los documentos estén disponibles en cada puesto de trabajo y sean conocidos por el personal que corresponda. La documentación no válida u obsoleta será retirada de inmediato de todos los puestos de trabajo donde haya sido distribuida y, cuando proceda, sustituida por la vigente. Estas acciones serán supervisadas y se dejará evidencia documentada de las mismas.

9.7 Se proveerá suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados, los que serán registrados inmediatamente después de ejecutar la actividad de forma clara, legible e indeleble. En todo momento será posible identificar y/o reconocer la persona que reflejó cada dato en el registro.

9.8 Cualquier modificación realizada a un documento será firmada y fechada; ésta se efectuará de modo que pueda leerse la información original que ha sido modificada. Cuando se apropiado, se registrará la razón de la

modificación.

- 9.9 Se mantendrán registros de todas las acciones efectuadas de tal forma que todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de los medicamentos homeopáticos sean trazables. Los registros serán retenidos hasta un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado.
- 9.10 Los registros de producción de lotes y registros de envasado de lotes se conservarán bajo la custodia de la Dirección de Calidad.
- 9.11 El original de las especificaciones y los procedimientos derogados serán identificados y conservados en archivo pasivo por un mínimo de dos años.
- 9.12 La documentación se archivará de forma segura, de fácil y rápido acceso cuando se requiera para inspecciones autorizadas, investigaciones o con cualquier otro fin.
- 9.13 Sólo se utilizarán sistemas automatizados para el registro y procesamiento de datos relacionados con el proceso de producción, que hayan sido previamente validados por el fabricante.

Documentos legales y regulatorios

- 9.14 El fabricante contará, al menos, con los siguientes documentos legales y regulatorios:
- Las versiones vigentes de las leyes, resoluciones, reglamentos, regulaciones del CECMED, normas cubanas y otras disposiciones aplicables a la actividad específica que realice el fabricante.
 - Las versiones actualizadas y aprobadas de los Reglamentos de carácter interno, el organigrama de la empresa, la línea de sucesión de mando, la relación de firmas autorizadas, la descripción y los requisitos de calificación de los puestos de trabajo.
 - Nombramiento oficial del director y del personal clave.
 - Los planos oficiales y los flujos de personal y de los procesos en las áreas.
 - Los Certificados y Licencias otorgados por autoridades nacionales o extranjeras así como los informes de inspecciones y auditorías efectuados por las mismas.
 - El Expediente Maestro de la Instalación y los Expedientes de Registro de los productos.
 - Los contratos de cualquier índole.

Etiquetas

- 9.15 Las etiquetas colocadas en los contenedores, equipos o instalaciones serán claras, inequívocas y en el formato establecido por el fabricante. En ocasiones resulta útil usar colores en las etiquetas, además de palabras, para indicar condiciones o estados (por ejemplo, en cuarentena, aprobado, rechazado, limpio).

Especificaciones y procedimientos de ensayo

- 9.16 Los procedimientos de ensayo descritos en los documentos serán validados antes de que ellos sean adoptados para los ensayos de rutina.
- 9.17 Se establecerán especificaciones autorizadas y fechadas, tanto para las materias primas y materiales de envase como para los productos terminados y cuando sea apropiado, para los productos intermedios o a granel. Se incluirán especificaciones para el agua, solventes y reactivos (por ejemplo, ácidos y bases) usados en producción.
- 9.18 Cada especificación será aprobada, firmada, fechada y mantenida por la Dirección de Calidad. Se hará uso de las Farmacopeas Homeopáticas aceptadas como oficiales en los Requisitos para el Registro de los Medicamentos Homeopáticos vigentes. Se adoptarán como mínimo las especificaciones correspondientes a la de la monografía de la Farmacopea Homeopática.
- 9.19 Si las especificaciones de calidad están descritas en la Farmacopea Homeopática, sólo se hará referencia de la misma.
- 9.20 Se hará uso de las Farmacopeas Homeopáticas aceptadas como oficiales en los Requisitos para el Registro de los Medicamentos Homeopáticos vigentes. Se adoptarán como mínimo las especificaciones correspondientes a la de la monografía de la Farmacopea Homeopática.

Especificaciones para las materias primas

- 9.21 Las especificaciones de cada materia prima utilizada incluirán como mínimo la siguiente información:
- nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda);
 - código interno de referencia;
 - nombre químico y descripción;
 - proveedor(es) aprobado(s) y, de ser posible, fabricante(s) original(es) de los productos;

- e) referencia, si la hubiese, a la monografía de la farmacopea;
- f) instrucciones para el muestreo y los ensayos, o una referencia a los procedimientos;
- g) requerimientos de calidad y cantidad, con los límites de aceptación;
- h) condiciones de almacenamiento;
- i) precauciones para su manipulación;
- j) tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.

9.22 Los documentos que describen los procedimientos de ensayos indicarán la frecuencia exigida para el reensayo de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad.

Especificaciones para la Tintura Madre

9.23 Las Tinturas Madre para la producción de medicamentos homeopáticos deben cumplir con las especificaciones y los requisitos de calidad de la farmacopea de uso oficial, o de otros documentos reconocidos oficialmente.

9.24 Las especificaciones las Tinturas Madre incluirán como mínimo la siguiente información:

- a) Método de preparación (referencia al procedimiento general);
- b) aspecto y descripción;
- c) pruebas de identidad;
- d) pruebas de pureza;
- e) procedimiento para pruebas de estabilidad;
- f) determinación del contenido;
- g) determinación de los componentes tóxicos.

Especificaciones para productos intermedios

9.25 Existirán especificaciones para los productos intermedios; se indicarán los índices de calidad y sus límites de aceptación, una vez realizada la dilución o trituración de las tinturas madres o cepas homeopáticas.

Especificaciones para productos terminados

9.26 Las especificaciones para los productos terminados incluirán:

- a) nombre comercial o denominación científica del medicamento según proceda, seguida del grado de dilución y potenciación del medicamento.;
- b) código de referencia, donde sea aplicable;
- c) descripción de la forma farmacéutica y de los materiales de envase;
- d) instrucciones para efectuar el muestreo y los ensayos, o una referencia a los procedimientos;
- f) requerimientos de calidad, con los límites de aceptación;
- condiciones de almacenamiento;
- g) precauciones para su manipulación, donde sea aplicable;
- h) período de validez.

Especificaciones de calidad de los excipientes

9.27 Para aquellos excipientes descritos en las Farmacopeas Homeopáticas, sólo se hará una referencia de la misma, si no aparecen descritos, se reflejarán los índices de calidad y sus límites de aceptación.

Especificaciones para los materiales de envase

9.28 Las especificaciones para los materiales de envase primarios e impresos contendrán, cuando sea pertinente, una descripción de los mismos, incluyendo:

- a) nombre completo;
- b) código interno de referencia;
- c) descripción, con los planos y dimensiones, cuando proceda;
- d) proveedor(es) aprobado(s) y, de ser posible,
- e) fabricante(s) original(es) de los productos; referencia, si la hubiese, a una monografía de la farmacopea;
- f) instrucciones para el muestreo y los ensayos, o una referencia a los procedimientos;
- g) requerimientos de calidad y los límites de aceptación;
- h) una muestra de los materiales impresos;
- i) condiciones de almacenamiento;
- j) precauciones para su manipulación;
- k) tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.

9.29 Los materiales de envase se conformarán con las especificaciones y serán compatibles con el

material y/o medicamento homeopático que contendrán. Los materiales serán examinados respecto a sus especificaciones, si no tienen defectos importantes y si las marcas que los identifican son correctas.

Fórmula maestra

9.30 Existirá una fórmula maestra formalmente autorizada para cada uno de los productos y tamaños de lotes a ser fabricados.

9.31 La fórmula maestra incluirá:

- a) nombre comercial y genérico del producto, con un código de referencia que lo relacione con su especificación;
- b) descripción de la forma farmacéutica, grado de dilución y potenciación del producto y tamaño del lote;
- c) una lista de las materias primas que intervienen en el proceso (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales cuando corresponda), aparezcan o no en el producto terminado, indicando la cantidad (y especificando cualquier exceso o variación permitida, cuando proceda), características de pureza y/o potencia y el código de referencia exclusivo de cada una o código de su especificación;
- d) indicación del rendimiento final esperado con los límites de aceptación y, donde sea pertinente, los rendimientos intermedios pertinentes;
- e) indicación de las instalaciones donde tienen lugar los procesos (incluyendo el almacenamiento) y los principales equipos a ser usados;
- f) los procedimientos, o referencia a los mismos, a ser usados en la preparación y operación de los equipos críticos, por ejemplo, limpieza (especialmente después de un cambio de producto), ensamblaje, calibración, esterilización, uso;
- g) instrucciones detalladas de los pasos a seguir en los diferentes procesos (por ejemplo, inspección de los materiales, tratamientos previos, secuencia en que se adicionan los materiales, tiempos de mezclado, temperaturas); puede hacerse referencia a los procedimientos;
- h) instrucciones referentes a los controles realizados en proceso y sus límites;
- i) requerimientos para el almacenamiento de los productos, incluyendo tipo de contenedor, el etiquetado, condiciones especiales de temperatura y/o humedad y período de validez; j) precauciones especiales que deben adoptarse.

Instrucciones de envasado

9.32 Existirán instrucciones de envasado, formalmente autorizadas para cada producto, tamaño y tipo de envase. Estas instrucciones incluirán, o harán referencia a:

- a) nombre comercial o denominación científica del medicamento según proceda, seguida del grado de dilución y potenciación;
- b) descripción de su forma farmacéutica y, donde sea aplicable, método de aplicación;
- c) tamaño del lote expresado en términos del número, peso o volumen del producto en su envase final;
- d) lista completa de todos los materiales de envase requeridos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia que los relacione con las especificaciones de cada material de envase;
- e) cuando sea aplicable, ejemplo o copia de los materiales de envase impresos, con indicación del lugar previsto para el número de lote y la fecha de vencimiento del producto;
- f) precauciones especiales a tener en cuenta, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y del equipamiento, a fin de cerciorarse de que la línea esté en condiciones antes y después de las operaciones de envasado;
- g) descripción de la operación de envasado, incluyendo cualquiera de las operaciones secundarias o adicionales, equipos a ser usados, métodos para la reconciliación de las cantidades (declarando las tolerancias permisibles), precauciones y medidas de seguridad;
- h) detalles acerca de los controles de proceso, con las instrucciones para el muestreo (que incluyan número y tipo de muestras), atributos a chequear, descripción de los ensayos y chequeos a realizar (con su frecuencia) y límites de aceptación.

Registro de producción de lotes

9.33. Se mantendrá un registro de producción de lote para cada lote procesado, sobre la base de las especificaciones aprobadas vigentes. Tales registros serán diseñados de forma tal que se eviten errores.

9.34. Antes de que cualquier proceso comience, se verificará que el equipamiento y la estación de trabajo estén libres del producto anterior, documentos o materiales no requeridos para el proceso planificado y que el equipamiento esté limpio y listo para su uso. Dicha verificación será registrada.

9.35 Durante el proceso, la siguiente información será registrada en el momento en que se lleve a cabo cada acción y una vez completado, el registro será fechado y firmado por la persona responsable de las operaciones de producción:

- a) nombre del producto; número del lote que está siendo procesado;
- b) fechas y horas del inicio, de las etapas intermedias cuando sean relevantes y del completamiento de la producción;
- c) nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;
- d) iniciales del(de los) operador(es) de las diferentes etapas importantes de producción y, donde sea aplicable, de la(s) persona(s) que verificó cada una de estas (por ejemplo, control del peso)
- f) número de lote y/o número de control analítico y la cantidad de cada materia prima pesada (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado añadido);
- g) cualquier operación u evento relevante del proceso y el equipamiento mayor usado;
- h) controles de proceso desarrollados, iniciales de la persona que los efectuó y los resultados obtenidos;
- i) cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas de la fabricación (rendimiento) junto con los comentarios o explicaciones de las desviaciones significativas del rendimiento esperado;
- j) notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo la autorización firmada de cualquier desviación de la fórmula maestra.

Registro de envasado de lotes

9.36 Se mantendrá un registro de envasado para cada lote o parte de lote procesado sobre la base de las instrucciones de envasado aprobadas. Tales registros serán diseñados de forma tal que se eviten errores.

9.37 Antes de que la operación de envasado comience, se verificará que el equipamiento y la estación de trabajo estén libres del producto anterior, documentos o materiales no requeridos para el proceso planificado y que el equipamiento esté limpio y listo para su uso. Dicha verificación será registrada.

9.38 La información será registrada en el momento en que se lleve a cabo cada acción, incluyendo la fecha e identificación de la persona responsable mediante una firma o contraseña electrónica:

- a) nombre del producto, número de lote y la cantidad de producto a granel a ser envasada, así como el número de lote y la cantidad planificada de producto terminado a ser obtenida, la cantidad realmente obtenida y la conciliación;
- b) fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado;
- c) nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado;
- d) iniciales de los operadores de las diferentes etapas relevantes;
- e) controles efectuados para verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles realizados durante el proceso;
- f) detalles de las operaciones de envasado desarrolladas, incluyendo referencias a los equipos y líneas de envasado usadas y, cuando sea necesario, las instrucciones para mantener el producto sin envasar o el registro de devolución del producto que no se haya envasado al área de almacenamiento;
- g) siempre que sea posible, muestras de los materiales de envase impresos usados, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de vencimiento y cualquier otro dato sobreimpreso;
- h) notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable; i) cantidades y número de referencia o identificación de todos los materiales de envase impresos y producto a granel expedidos, usados, destruidos o devueltos al inventario y las cantidades de productos obtenidos con el fin de permitir una adecuada conciliación.

Expedientes Maestros

9.39 Cada producto contará con un Expediente Maestro, oficialmente aprobado, el cual contendrá como mínimo:

- tabla de contenido;
- fórmula maestra;
- instrucciones de envasado;
- diagrama de flujo del proceso, indicando las operaciones o pasos críticos del mismo;
- copia de la orden de producción y del registro maestro de producción de lotes;
- copia de la orden de envasado y del registro maestro de envasado de lotes;

Procedimientos Normalizados de Operación y registros

9.40 El fabricante establecerá y mantendrá los Procedimientos Normalizados de Operación y los registros asociados en las diferentes actividades de la organización, como por ejemplo:

- a) ensamblaje del equipamiento y validación;
- b) equipos analíticos y validación;
- c) mantenimiento, limpieza e higienización;
- d) actividades relacionadas con el personal, incluyendo calificación, entrenamiento, vestuario e higiene;
- e) monitoreo ambiental;
- f) control de vectores; g) quejas / reclamaciones;
- h) retiros;
- i) devoluciones;
- j) recepción de cada envío de materia prima y material de envase primario e impreso;
- k) etiquetado interno, puesta en cuarentena y almacenamiento de las materias primas, los materiales de envase y otros materiales que así lo requieran;
 - l) para cada instrumento, equipamiento o parte de éste (por ejemplo, uso, calibración, limpieza, mantenimiento), ubicados próximos al equipamiento;
- m) muestreo, especificando la(s) persona(s) autorizada(s) para tomar muestras;
- n) detalles del sistema de numeración o codificación de los lotes, el cual debe asegurar que no se repitan los números de lotes;
- o) ensayo de materiales y productos en las diferentes etapas de fabricación, describiendo los métodos y equipos a ser usados;
- p) liberación y rechazo de materiales y productos, y en particular para la liberación para la venta de los productos terminados por una persona autorizada;
- q) distribución de cada lote de producto a fin de facilitar, por ejemplo, la retirada de un producto en caso de que fuese necesario.

9.41 Todos los registros serán diseñados de forma que contengan información suficiente para asegurar una adecuada trazabilidad de las actividades.

10. LIMPIEZA E HIGIENE

10.1 Cada uno de los aspectos de la fabricación de medicamentos homeopáticos irá acompañado de un elevado nivel de limpieza e higiene, cuyo alcance abarcará al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y envases para la producción, productos para la limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto.

10.2 Todas las posibles fuentes de contaminación serán eliminadas a través de un programa detallado integrado de limpieza e higiene, el que describirá, entre otros, los siguientes aspectos:

- a) los procedimientos para la limpieza de todas las áreas de producción, haciendo referencia a aquellas que requieran de una atención especial;
- b) los agentes de limpieza, su concentración y el equipamiento utilizado para la limpieza;
- c) los procedimientos para la limpieza del equipamiento requerido;
- d) la periodicidad de la limpieza;
- e) el control de los vectores y verificación de la eficacia de dichos procedimientos.

11. PRODUCCIÓN

11.1 Las operaciones de producción seguirán procedimientos claramente definidos, de conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, con el objeto de obtener productos que reúnan los requisitos de calidad exigidos.

11.2 Las diferentes etapas de fabricación no deben ser afectadas por campos electromagnéticos generados por equipos como computadoras, refrigeradores o cualquier otro, o por daños en los mismos, que puedan alterar la estabilidad y/o composición energética de los medicamentos homeopáticos.

11.3 Siempre que sea posible, se evitará cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Si ocurriese alguna desviación, esta se realizará de acuerdo con un procedimiento escrito. La autorización de la desviación será aprobada por escrito por la persona designada, con la participación de Calidad, cuando sea apropiado.

11.4 Siempre que sea necesario, se efectuará el control de los rendimientos y la reconciliación de las cantidades para asegurar que no existan discrepancias que superen los límites aceptables.

11.5 No se realizarán operaciones con diferentes productos de forma simultánea o consecutivamente en la misma habitación o área a menos que no haya riesgo alguno de mezcla, confusión o contaminación cruzada.

11.6 Durante todo el proceso, los materiales, recipientes a granel, equipos principales, así como los locales y líneas de envase utilizados serán etiquetados o identificados respecto al producto o material que se está procesando, su fortaleza (donde sea aplicable) y

- número de lote. Cuando proceda, esta indicación incluirá también la etapa en que se encuentra la producción.
- 11.7 Las áreas dedicadas a la fabricación de medicamentos homeopáticos se deben destinar exclusivamente para dicho fin, por la naturaleza de los productos.
- 11.8 Los controles de proceso serán realizados, en la medida de lo posible, dentro del área de producción. El desarrollo de tales controles no tendrá ningún efecto adverso sobre la calidad de otro producto (por ejemplo, mezcla o contaminación cruzada)
- 11.9 Las unidades o sistemas de agua de uso farmacéutico garantizarán una producción consistente de agua, que cumpla con las especificaciones de acuerdo con el uso previsto y no pongan en riesgo la calidad diseñada en el producto final.
- Prevención de la contaminación cruzada y microbiológica en la producción.**
- 11.10 Se tomarán precauciones especiales cuando se utilicen materiales y productos secos, a fin de prevenir la generación y diseminación de polvo. Se tomarán las provisiones necesarias para el adecuado control del aire (por ejemplo, suministro y extracción de aire de calidad requerida)
- 11.11 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 los productos que se fabriquen en el establecimiento, incluidos: equipos, sistemas y manejo de aire independiente, esclusas, acceso de personal y de materiales, vestimenta y entrenamiento apropiado que incluya normas, procedimientos y precauciones a tener en cuenta para el personal que ingresa en las mismas, con el fin de evitar riesgos de contaminación desde y hacia dichas áreas y productos.
- 11.12 Se evitará la contaminación de una materia prima o producto por otro material o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos provenientes de materiales y productos en proceso, de residuos que queden en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc.
- 11.13 Se evitará la contaminación cruzada mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas apropiadas, por ejemplo:
- garantizando en las instalaciones, por diseño, un flujo unidireccional del personal, materias primas, materiales y desechos;
 - proveyendo esclusas de aire diseñadas apropiadamente, con diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción del aire;
 - minimizando el riesgo de contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
 - utilizando la vestimenta protectora adecuada en las áreas donde los productos o materiales son manipulados;
 - siguiendo procedimientos de limpieza y descontaminación de conocida eficacia (validados), ya que la limpieza incorrecta de los equipos, ambiente, personal y vestuario constituye una fuente común de contaminación;
 - utilizando etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.
- 11.14 Las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada y su efectividad se verificarán periódicamente, de acuerdo con procedimientos normalizados de operación.
- Operaciones de producción**
- 11.15 Antes de iniciar cualquier operación de producción se adoptarán las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida, productos, etiquetas, o documentos que no sean necesarios para la nueva operación.
- 11.16 Durante las operaciones de producción se desarrollarán y registrarán todos los controles de proceso y ambientales necesarios.
- 11.17 Se adoptarán medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios de apoyo (por ejemplo, en la provisión de agua, vapor, gas).
- 11.18 Los recipientes o envases se limpiarán antes de las operaciones de llenado. Se prestará especial atención a la prevención y remoción de contaminantes, tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.
- 11.19 Se registrará e investigará cualquier desviación

- significativa del rendimiento esperado.
- 11.20 Se comprobará que los conductos y otros elementos o piezas de los equipos usados para la transportación de los productos de un área hacia otra estén conectados correctamente.
- 11.21 Las tuberías de distribución del agua, serán higienizadas y conservadas de conformidad con procedimientos escritos que detallan los límites de acción para la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.
- 11.22 Para asegurar un adecuado funcionamiento de los instrumentos, los mismos serán revisados diariamente o antes de su uso. Las fechas de la calibración y del mantenimiento, así como la fecha en que debe efectuarse la recalibración se indicarán claramente, preferiblemente en una etiqueta adherida a los instrumentos.
- Operaciones de envasado**
- 11.23 Al establecer un programa de envase se prestará especial atención en reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones o mezcla. Las operaciones de envasado de un producto no se realizarán cerca del envasado de otro producto, a menos que exista una segregación física o un sistema alternativo que provea una seguridad equivalente.
- 11.24 Antes de iniciar las operaciones de envase, se adoptarán medidas que aseguren que el área de trabajo, las líneas de envase, 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.
- 11.25 El nombre y el número del lote del producto que se esté manipulando se exhibirán en cada estación o línea de envase.
- 11.26 El etiquetado se efectuará inmediatamente después de las operaciones de llenado y cierre de los envases; si no fuera posible, se adoptarán las medidas apropiadas para asegurar que no existan mezclas o error en el etiquetado.
- 11.27 Se comprobará y registrará la correcta realización de cualquier operación de impresión (por ejemplo, del número de lote o fecha de vencimiento) que se lleve de forma independiente o durante el envasado. Si la impresión se efectúa manualmente, ésta se verificará a intervalos regulares.
- 11.28 Se prestará especial atención cuando se utilicen etiquetas sueltas, cuando se efectúe una sobreimpresión fuera de la línea de envase y en las operaciones de envasado manual. Normalmente, y para evitar confusiones, es preferible utilizar las etiquetas dispensadas en rollos o bobinas, antes que las sueltas. Si bien la verificación por medios electrónicos automatizados de todas las etiquetas en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, este sistema se controlará, cerciorándose que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas y otros aparatos similares estén funcionando correctamente. Cuando las etiquetas sean colocadas manualmente, se desarrollarán controles más frecuentes durante el proceso.
- 11.29 El control de los productos en la línea de envase incluirá, como mínimo, la verificación de lo siguiente:
- a) Si es apropiada la apariencia general de los envases;
 - b) Si los envases están completos;
 - c) Si se han usado los productos y materiales de envase correctos;
 - d) Si la sobreimpresión se ha hecho debidamente;
 - e) Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea.
- 11.30 Las muestras recogidas de la línea de envase no serán devueltas o reintegradas a la misma.
- 11.31 Los productos que hayan estado involucrados en algún acontecimiento inusual durante el envasado se reintroducirán al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se mantendrá un registro detallado de esta operación.
- 11.32 Se establecerán procedimientos escritos para la reconciliación de las etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas. Se investigará y registrará cualquier discrepancia significativa o inusual observada durante la reconciliación de la cantidad de producto a granel, los materiales de envase impresos y la cantidad de unidades producidas.
- 11.33 Una vez completada la operación de envasado, todos los materiales de envase que hayan sido loteados serán eliminados y dicha destrucción será registrada.
- 12. CONTROL DE CALIDAD**
- 12.1 El control de la calidad no se limitará a las operaciones de laboratorio, sino que estará presente en todas las

- decisiones concernientes a la calidad del producto.
- 12.2 Cada fabricante (o titular de la autorización de fabricación) contará con la función de Control de la Calidad.
- 12.3 Los requerimientos básicos para el control de la calidad son los siguientes:
- a) el fabricante dispondrá de adecuadas instalaciones, personal capacitado y procedimientos aprobados para el muestreo, inspección y ensayo de las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y terminados y, cuando sea apropiado, para el control de las condiciones ambientales en relación con las Buenas Prácticas de Fabricación;
 - b) los equipos serán calificados y los métodos de ensayo deben ser estandarizados cuando son de farmacopea o validados cuando no lo son;
 - c) los registros elaborados (manualmente y/o por instrumentos registradores) que demostrarán que se han llevado a cabo los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo y que cualquier desviación ha sido completamente registrada e investigada;
 - d) los productos terminados contendrán ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme al Registro Sanitario; los ingredientes tendrán la pureza requerida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes;
 - e) se registrarán los resultados de las inspecciones y ensayos de los materiales, productos intermedios, a granel y terminados, para verificar si se cumplen las especificaciones; el examen del producto incluirá una revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados;
 - f) se retendrán muestras suficientes de materias primas y productos para posibilitar el examen del producto en el futuro si fuera necesario; los productos retenidos se conservarán en su envase final, a menos que el mismo sea excepcionalmente grande o voluminoso.
- 12.4 Control de la Calidad tendrá otras responsabilidades tales como establecer y validar todos los procedimientos de control de la calidad, evaluar, mantener y almacenar los materiales de referencia, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se monitoree la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos y productos, participar en la investigación de las quejas / reclamaciones relacionadas con la calidad del producto y participar en el monitoreo ambiental. Todas estas operaciones serán efectuadas de acuerdo con procedimientos escritos y, en los casos en que sea necesario, registradas.
- 12.5 El personal de control de la calidad tendrá acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, cuando sea necesario, las actividades de muestreo e investigación.
- Control de materias primas, productos intermedios y terminados**
- 12.6 En todos los ensayos se seguirán las instrucciones dadas en los procedimientos escritos para cada material o producto. El resultado será verificado por el supervisor antes de que el material o producto sea liberado o rechazado.
- 12.7 Las muestras serán representativas de los lotes de materiales de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.
- 12.8 Durante el muestreo se tendrá especial cuidado en evitar la contaminación o mezcla de, o por, los materiales sometidos al muestreo. Se tomarán precauciones especiales con los materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.
- 12.9 Cada contenedor de muestra poseerá una etiqueta identificando el nombre del material muestreado; el número del lote; el número del contenedor de donde se ha recogido la muestra; la firma de la persona que ha recogido la muestra; y la fecha del muestreo.
- 12.10 Los resultados fuera de especificaciones obtenidos durante los ensayos de los materiales o productos serán investigados de acuerdo con un procedimiento aprobado. Se mantendrán registros de dicha actividad.
- Requisitos de los ensayos**
- Materias primas y materiales de envase
- 12.11 Antes de liberar una materia prima o material de envase para su uso, se supervisará que los mismos reúnen sus especificaciones respecto a identidad, actividad, pureza y otros parámetros de calidad descritos en las farmacopeas homeopáticas oficiales

vigentes de acuerdo con la materia prima utilizada.

12.12 Cada lote de materiales de envase impresos será examinado inmediatamente por el fabricante después de su recepción. En reemplazo de estos ensayos, podrá aceptarse un Certificado de Análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dichos análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y someta a auditoría la capacidad del mismo.

12.13 Los certificados o Informes de Análisis serán originales (no fotocopias), a menos que estén autenticadas fehacientemente. Los certificados contendrán, como mínimo, la siguiente información:

- a) identificación (nombre y dirección) del proveedor;
- b) firma del funcionario competente y declaración de su calificación;
- c) nombre del material ensayado;
- d) dilución y potenciación (cuando se trate de Tintura madre, cepa homeopática o producto terminado);
- e) número de lote del material ensayado;
- f) fecha de fabricación y vencimiento del lote (cuando proceda);
- g) especificaciones y métodos empleados;
- h) resultados obtenidos en los ensayos;
- i) fecha de los ensayos;
- j) fecha de emisión del Certificado.
- k) Referencia bibliográfica

Controles de proceso

12.14 Se mantendrán registros de los controles de proceso efectuados, los cuales formarán parte de los registros de los lotes.

Productos terminados

12.15 Antes de la autorización de cada lote de medicamento homeopático, se determinará debidamente en el laboratorio que dicho lote reúne las especificaciones establecidas para el producto final.

12.16 Los productos que no reúnan las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes serán rechazados.

Muestras de retención

12.17 Las muestras de retención recogidas de cada lote de

producto terminado serán conservadas por un mínimo de un año después de la fecha de vencimiento. Las mismas se mantendrán en su envase final y se almacenarán en las condiciones recomendadas.

12.18 Las muestras de materias primas y tinturas madres y cepas homeopáticas se retendrán como mínimo un año después de la fecha de vencimiento del correspondiente producto terminado. Siempre que su estabilidad lo permita, se retendrán otras materias primas (salvo los solventes, gases y agua) por un mínimo de dos años.

12.19 La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos permitirá, como mínimo, dos repeticiones completas de todos los ensayos.

Estudios de estabilidad

12.20 Control de la Calidad evaluará la calidad y estabilidad de los medicamentos homeopáticos y, cuando sea necesario, de las materias primas y productos intermedios.

12.21 Control de la Calidad propondrá fechas de vencimiento y/o especificaciones en cuanto al tiempo de conservación, sobre la base de ensayos de estabilidad.

12.22 La estabilidad se determinará antes de la comercialización y después de cualquier modificación significativa de los procesos, equipos, materiales de envase, etc. El fabricante cumplirá con las regulaciones vigentes, establecidas por el CECMED, para los estudios de estabilidad.

12.23 Se establecerá y mantendrá un programa continuo de estabilidad para cada producto autorizado a comercializar, que se extenderá hasta el final del período de vigencia.

12.24 La cantidad de lotes y la frecuencia de los ensayos proveerá una cantidad de datos suficientes como para permitir un análisis de tendencia. Al menos un lote de cada producto terminado por fortaleza y tipo de envase primario utilizado será incluido en el programa de estabilidad cada año.

12.25 Se justificará cualquier diferencia entre el protocolo definido para el estudio continuo de estabilidad y el protocolo para el estudio inicial de estabilidad, tal y como aparece en el Registro Sanitario.

12.26 El fabricante elaborará y mantendrá un informe con los resultados obtenidos en el estudio continuo de

estabilidad, incluyendo la evaluación de los datos y las conclusiones. Dicho informe estará disponible para su revisión por las autoridades competentes.

13. CONTRATACIÓN

- 13.1 La producción y el análisis por contrato serán debidamente definidos, acordados y controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sea de calidad insuficiente.
- 13.2 Todos los acuerdos relacionados con la producción y análisis por contrato, incluyendo cualquier cambio propuesto en las disposiciones técnicas o de otra índole, estarán conformes con el Registro Sanitario para el producto en cuestión.
- 13.3 El contrato permitirá que el contratante someta a auditoria las instalaciones del contratista.
- 13.4 En el caso del análisis por contrato, la persona autorizada es la responsable de la aprobación final antes de que se autorice la circulación del producto.
- 13.5 El fabricante establecerá y mantendrá procedimientos y registros actualizados para la concertación y revisión de contratos y la coordinación de las actividades relacionadas con estos.

El contratante

- 13.6 El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o los ensayos requeridos y de asegurar, por medio del contrato, que se cumplan las BPFMH descritas en esta regulación.
- 13.7 El contratante facilitará al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme al Registro Sanitario y cualesquiera otros requisitos legales.
- 13.8 El contratante se asegurará de que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo o los ensayos que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos.
- 13.9 El contratante asegurará que todos los productos procesados y los materiales entregados por el contratista estén conformes con todas las especificaciones

correspondientes o que el producto haya sido liberado para su comercialización por la(s) persona(s) autorizada(s).

El contratista

- 13.10 El contratista contará con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante.
- 13.11 La producción por contrato solamente podrá ser llevada a cabo por un fabricante que posea la autorización de fabricación correspondiente.
- 13.12 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 asegurará que éste tenga acceso a la misma información que el contratante, en lo que respecta a la fabricación o análisis de productos.
- 13.13 El contratista se abstendrá de realizar cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

El contrato

- 13.14 Existirá un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual establecerá claramente las responsabilidades de cada una de las partes.
- 13.15 Los contratos podrán referirse a productos o servicios de cualquier índole que vayan a ser suministrados o recibidos por el fabricante.
- 13.16 En el contrato establecerá claramente la forma en que la persona autorizada para liberar cada lote de producto para su comercialización o de expedir el certificado de análisis, ejercerá su responsabilidad y asegurará que cada lote haya sido fabricado conforme con las exigencias del Registro Sanitario y que ello ha sido comprobado.
- 13.17 Los aspectos técnicos del contrato serán redactados por personas competentes que tengan conocimientos suficientes en tecnología y análisis farmacéuticos y en las BPFMH.
- 13.18 Todos los acuerdos para la producción y los análisis estarán en correspondencia con el Registro Sanitario y lo convenido por ambas partes.

- 13.19 El contrato describirá claramente quién es el responsable de la adquisición, ensayo y liberación de los materiales, de desarrollar la producción y los controles de calidad, incluyendo los controles de proceso, así como del muestreo y análisis. En el caso del contrato de análisis, el contrato establecerá si el contratista habrá de obtener muestras dentro de las instalaciones del fabricante.
- 13.20 Los registros de fabricación, análisis y distribución, así como las muestras de referencia, serán conservados por el contratante o estarán a su disposición.
- 13.21 En caso que se reciban quejas / reclamaciones o se alberguen sospechas de que existen defectos en el producto, todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto, estará especificado en los procedimientos del contratante relacionados con el retiro del producto del mercado por defectos de fabricación, el cual permanecerá accesible para las partes contratantes.
- 13.22 El contrato describirá la manipulación de las materias primas, productos a granel, intermedios y terminados, en caso de que sean rechazados, así como el procedimiento a seguir si por el análisis contratado se demuestra que el producto analizado debe ser rechazado.
- 13.23 El contrato se ajustará a las disposiciones legales y regulatorias vigentes.
- 14. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN**
- 14.1 En correspondencia con las BPFMH, cada fabricante identificará los trabajos de calificación y validación requeridos, que demuestren que los aspectos críticos de sus operaciones están controlados.
- 14.2 Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPFMH y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPFMH y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano.
- 14.3 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.
- 14.4 Se debe prestar especial atención a la validación de los procesos, métodos analíticos, sistemas de apoyo crítico y limpieza.
- 14.5 Los elementos claves del programa de calificación y validación serán claramente definidos y documentados en un Plan Maestro de Validación.
- 14.6 El Plan Maestro de Validación contendrá, como mínimo:
- Política de validación / revalidación.
 - Estructura organizativa de las actividades de validación.
 - Resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar o calificar, según corresponda.
 - Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.
 - Planificación y calendario.
 - Control de cambios.
 - Referencia a documentos anteriores.
- 14.7 La calificación y validación establecerá y proveerá evidencias documentadas que:
- Las instalaciones, sistemas de apoyo, equipos y procesos hayan sido diseñados en correspondencia con los requerimientos de las Buenas Prácticas (calificación del diseño, CDi)
 - Las instalaciones, sistemas de apoyo, equipos y procesos hayan sido construidos e instalados en correspondencia con sus especificaciones de diseño (calificación de la instalación, CI)
 - Las instalaciones, sistemas de apoyo, equipos y procesos operen en correspondencia con sus especificaciones de diseño (calificación de la operación, CO)
 - Un proceso específico produzca consistentemente un producto que reúna sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados (validación del proceso, también denominado calificación del desempeño o CD)
- 14.8 Cualquier aspecto de operación, incluyendo los cambios significativos en las instalaciones, sistemas, equipos, materiales y/o procesos, que puedan afectar la calidad del producto, ya sea directa o indirectamente, será calificado y/o validado.
- 14.9 Para validar la reproducibilidad y consistencia de un proceso, el proceso definido completo se llevará a cabo utilizando equipos validados, de conformidad con el procedimiento establecido, por lo general tres veces como mínimo de forma consecutiva.

- 14.10 Los lotes realizados para la validación del proceso serán del mismo tamaño que los lotes previstos a escala industrial.
- 14.11 Se preparará y conservará un informe escrito, debidamente firmado y fechado por las personas designadas, que resuma los resultados y las conclusiones obtenidos durante la validación / calificación. Los resultados serán evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación definidos en el protocolo; dichos criterios serán cumplidos para considerar aprobado el estudio realizado.
- 14.12 Los procesos y procedimientos se establecerán sobre la base de los resultados de la validación ejecutada.
- ### 15. CONTROL DE CAMBIOS
- 15.1 Existirán procedimientos escritos para describir las acciones que deben seguirse si se propone un cambio de una materia prima, el componente de un producto, un equipo del proceso, el entorno, (o la instalación) de fabricación, el método de producción o de ensayo, o cualquier otro cambio que pueda afectar la calidad del producto o a la consistencia del proceso.
- 15.2 Los procedimientos de control de cambios garantizarán que se generen datos que demuestren que el proceso revisado dará como resultado un producto de la calidad deseada, de acuerdo con las especificaciones aprobadas.
- 15.3 El sistema de control de cambios asegurará que todos los cambios que puedan influir en la calidad o consistencia del proceso se notifiquen, investiguen, documenten y aprueben antes de su implementación. Los productos fabricados mediante un proceso sujeto a cambio no serán liberados para su comercialización sin haberse aprobado previamente.
- 15.4 Se evaluará y se hará un análisis de riesgo de los posibles efectos que sobre el producto originaría un cambio de instalaciones, sistemas o equipos. Se determinará la necesidad de una nueva calificación y revalidación y la magnitud de las mismas.
- ### 16. LIBERACIÓN DE LOTES
- 16.1 El fabricante establecerá procedimientos y registros apropiados para efectuar la liberación de los lotes de productos terminados y definirá la persona autorizada para aprobar los lotes.
- 16.2 El producto terminado sólo será liberado para su distribución y comercialización después que haya sido aprobado formalmente por la persona autorizada para ello.
- 16.3 Los registros de producción y control serán revisados como parte del proceso de liberación de lotes.
- 16.4 Durante la revisión de la documentación del lote se verificará, además de los aspectos descritos en 5.17, lo siguiente:
- a) que el número asignado al lote esté acorde al procedimiento establecido;
 - b) la conformidad y conciliación de los materiales;
 - c) la aptitud de las instalaciones y equipos;
 - d) los resultados de la inspección y los ensayos en cada etapa;
 - e) la conformidad y conciliación del producto terminado;
 - f) que se ha cumplido el flujo establecido para el proceso;
 - g) la concordancia y trazabilidad de los datos;
 - h) que los registros han sido firmados por las personas autorizadas;
 - i) otros aspectos particulares, según el producto.
- 16.5 La conformidad con los aspectos mencionados en el apartado anterior se reflejará en el Certificado de Calidad, el cual contendrá como mínimo la siguiente información:
- a) Número del Certificado.
 - b) Nombre completo del producto.
 - c) Número de inscripción en el Registro Sanitario de Medicamentos vigente.
 - d) Presentación.
 - e) Número y tamaño del lote.
 - f) Condiciones de almacenamiento y fecha de vencimiento.
 - g) Número de la Licencia Sanitaria de Fabricación vigente.
 - h) Declaración explícita de que:
 - Se ha aplicado lo establecido en los procedimientos relacionados con la liberación de lotes. Opcionalmente puede incluirse el código del procedimiento correspondiente.
 - El lote del producto terminado referido está conforme con las especificaciones vigentes.
 - Se aprueba su liberación para la comercialización.

- La información contenida en el Certificado es correcta.
- j) Nombre, cargo, y firma de la persona autorizada para aprobar el lote.
- k) Fecha de emisión del Certificado.
- l) Anexo o adjunto con el Informe de Análisis correspondiente.
- 16.6 Los productos que no cumplan con las especificaciones vigentes serán tratados según lo establecido en esta Regulación para los productos no conformes.
- 17. CONTROL DE PRODUCTOS NO CONFORMES**
- 17.1 El fabricante establecerá y mantendrá actualizados procedimientos y registros adecuados para describir y documentar el control de los productos no conformes, así como las responsabilidades y autoridades relacionadas con el tratamiento del producto no conforme.
- 17.2 El control de los materiales no conformes incluirá la identificación, documentación, investigación de las causas, evaluación, segregación y tratamiento de los mismos, así como la notificación a las áreas involucradas.
- 17.3 La investigación efectuada se registrará por escrito e incluirá las conclusiones de la misma y las acciones de seguimiento.
- 17.4 Si se detecta una no conformidad en un lote, o si se sospecha que la misma existe, se tendrá en cuenta la posibilidad de que otros lotes también hayan sido afectados y que, por lo tanto, deban ser controlados.
- 17.5 La Dirección de Calidad es la responsable de coordinar el tratamiento de las no conformidades y de aprobar las decisiones propuestas.
- 17.6 En el caso que la decisión sea destruir el producto no conforme, quedará evidencia documentada de esta acción.
- 18. DISTRIBUCIÓN**
- 18.1 La distribución solamente será realizada después de verificar que el producto ha sido revisado y liberado por Calidad.
- 18.2 Cada lote de producto que se distribuya irá acompañado de su Certificado de Calidad.
- 18.3 La distribución de los medicamentos estará previamente establecida mediante procedimientos escritos que incluyan:
- a) La adecuada rotación de los lotes de productos garantizando que el primero que se produzca y apruebe sea el primero que se distribuya.
- b) Un sistema que permita que cada lote de producto pueda ser rápidamente localizado para facilitar su recogida, si fuera necesario.
- 18.4 Durante la distribución se tomarán las precauciones necesarias para preservar la integridad de los envases.
- 18.5 Si el medicamento requiere de condiciones especiales de almacenamiento, éstas serán mantenidas durante la distribución y transportación a fin de que no se exponga a condiciones desfavorables que pudieran afectarlo.
- 18.6 Los registros de distribución se mantendrán hasta un año después de la fecha de vencimiento de los productos.
- 18.7 Los productos terminados que lleguen a su fecha de vencimiento en los almacenes del fabricante, serán tratados como productos no conformes.
- 18.8 El fabricante asegurará que las entidades responsables de la transportación, almacenamiento y distribución conozcan las condiciones de conservación establecidas para cada uno de sus productos.
- 19. QUEJAS / RECLAMACIONES**
- 19.1 Todas las quejas / reclamaciones y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos serán cuidadosamente revisadas, de conformidad con procedimientos escritos y como resultado se tomarán las acciones correctivas necesarias.
- 19.2 Se designará una persona que se responsabilice de atender todas las quejas / reclamaciones y de decidir qué medidas deben adoptarse. Si la designación recae en una persona diferente a la "persona autorizada", entonces ésta será informada acerca de toda queja / reclamación, investigación o retiro de productos.
- 19.3 Cuando la queja / reclamación se relacione de alguna manera con la efectividad terapéutica del producto o con reacciones adversas, se pondrá en conocimiento del CECMED directamente o a través del sistema establecido para la información sobre reacciones adversas. Se informará también si el fabricante tiene

- intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, de su deterioro o de cualquier otro problema serio de calidad.
- 19.4 Existirán procedimientos escritos que describan las medidas a adoptar, incluyendo la necesidad de considerar el retiro de productos, en caso de una queja / reclamación concerniente a posibles defectos del mismo.
- 19.5 Se prestará especial atención a establecer cómo se procederá si la queja / reclamación es debida a una falsificación.
- 19.6 Cualquier queja / reclamación relacionada con el defecto en un producto será registrada, con los detalles originales, e investigada minuciosamente. La persona responsable de la Dirección de Calidad participará permanentemente en tales investigaciones.
- 19.7 Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, se tendrá en consideración el control de otros lotes para determinar si también están afectados por dicho defecto. En particular, se investigarán otros lotes que podrían contener productos reprocesados provenientes del lote defectuoso.
- 19.8 Luego de la investigación y evaluación de la queja / reclamación, cuando proceda, se tomarán las acciones de seguimiento necesarias, incluyendo el posible retiro del producto.
- 19.9 Se registrarán todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja / reclamación, las que se referenciarán en los correspondientes registros de lotes.
- 19.10 Los registros de las quejas / reclamaciones serán regularmente revisados, con el fin de buscar indicios de problemas específicos o recurrentes que requieran una atención especial y puedan justificar el retiro de productos del mercado.
- 20. RETIRO DE PRODUCTOS**
- 20.1 Existirá un sistema para retirar productos del mercado, de forma rápida y efectiva, cuando se conozca o sospeche que los mismos están defectuosos.
- 20.2 La persona autorizada será responsable de la ejecución y coordinación de los retiros del mercado.
- 20.3 Se establecerán procedimientos escritos para la organización de cualquier actividad de retirada, los que serán revisados y actualizados periódicamente.
- 20.4 Las operaciones de retiro se iniciarán lo más pronto posible, al menos al nivel de hospitales y farmacias.
- 20.5 Los procedimientos escritos incluirán la instrucción de almacenar los productos retirados en un área segura y segregada, hasta que se decida su destino final.
- 20.6 Se notificará 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.
- 20.7 Para que el retiro del producto sea efectivo, los registros de distribución estarán disponibles a la persona autorizada, los cuales contendrán información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios directos de la distribución (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas).
- 20.8 El desarrollo del proceso de retiro será monitoreado y registrado. Los registros incluirán la disposición o decisión tomada respecto al producto.
- 20.9 Se emitirá un informe final sobre el proceso de retiro, el que incluirá una reconciliación entre las cantidades de productos distribuidos y retirados.
- 20.10 Periódicamente se efectuará una revisión y evaluación de la eficacia del sistema de retiro.
- 21. AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORÍAS DE CALIDAD**
- Autoinspección**
- 21.1 El programa de autoinspección se diseñará de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPF y recomendar las medidas correctivas necesarias.
- 21.2 La frecuencia de la autoinspección dependerá de los requerimientos de cada entidad y se realizarán como mínimo una vez al año. Dicha frecuencia se establecerá por procedimiento.
- 21.4 Las autoinspecciones serán efectuadas además en ocasiones especiales; por ejemplo, cuando un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando las autoridades sanitarias han anunciado una inspección. Se designará un equipo de autoinspección formado por expertos en sus respectivos campos y familiarizadas con las BPFMH. Pueden integrar dicho equipo personas de la entidad o ajenas a ella.

21.5 Se establecerán procedimientos escritos referentes a la autoinspección, que provean un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los puntos de las BPFMH.

21.6 Una vez concluida la autoinspección se preparará un informe sobre la misma, el cual incluirá:

- a) resultados de la autoinspección;
- b) evaluación y conclusiones;
- c) acciones correctivas recomendadas.

21.7 Existirá un programa efectivo de seguimiento. La Dirección de Calidad o de la entidad evaluará tanto el informe de la autoinspección como las acciones correctivas y/o preventivas necesarias.

Auditoría de Calidad

21.8 Las autoinspecciones se complementarán con una auditoría de calidad, la que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de gestión de la calidad, con el propósito específico de mejorarlo.

21.9 El fabricante planificará y ejecutará auditorías internas, para lo cual establecerá y mantendrá actualizados procedimientos y registros donde se definan los criterios de auditoría y la metodología a seguir para asegurar la objetividad e imparcialidad de las mismas.

21.10 Se establecerá un programa de auditorías internas que abarque todas las actividades de la empresa tomando en consideración el estado y la importancia de los procesos y las áreas a auditar, así como los resultados de auditorías previas.

21.11 Las auditorías internas serán coordinadas y lideradas por personal de la Dirección de Calidad que haya sido previamente calificado como auditor por una organización externa facultada para ello.

21.12 El equipo auditor podrá ser conformado con personal de diferentes áreas, siempre que los auditores no auditen su propia actividad, y que previamente haya sido calificado como auditor, aunque esta calificación se haya obtenido mediante adiestramiento y evaluación en la propia empresa.

21.13 El fabricante conservará registros actualizados de los auditores calificados de la empresa.

21.14 El equipo auditor elaborará el informe final de la auditoría, donde se incluirán los resultados y las

conclusiones de la misma.

21.15 La dirección responsable del área auditada se asegurará de que se tomen acciones inmediatas para eliminar las no conformidades detectadas y sus causas.

21.16 Las actividades de seguimiento incluirán la verificación de las acciones tomadas y el informe de los resultados de la verificación.

21.17 Las auditorías pueden extenderse también a los proveedores y contratistas (véase el apartado 13 "Contratación").

Auditorías y aprobación de los proveedores

21.18 La Dirección de Calidad tendrá la responsabilidad, junto con los otros departamentos involucrados en la fabricación, de aprobar los proveedores que suministrarán las materias primas y materiales de envase según las especificaciones establecidas.

21.19 Todos los proveedores serán evaluados antes de que sean aprobados e incluidos en la lista aprobada de los suministradores. En esta evaluación se tendrán en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales a ser suministrados. Si es necesaria una auditoría, en ella se determinará la capacidad del proveedor de cumplir con los estándares de las BPFMH.

22. ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS

22.1 El fabricante establecerá y mantendrá actualizados procedimientos y registros para la implementación de acciones correctivas y preventivas y la verificación de la efectividad de las mismas.

Acciones correctivas

22.2 El fabricante adoptará acciones para eliminar la causa de las no conformidades con el objetivo de prevenir que vuelvan a ocurrir. Las acciones correctivas deben ser apropiadas a los efectos de las no conformidades encontradas.

Acciones preventivas

22.3 El fabricante adoptará acciones para eliminar las causas de no conformidades potenciales con el objetivo de prevenir su ocurrencia. Las acciones preventivas deben ser apropiadas a los efectos de los problemas potenciales.

23. REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

23.1 Se conducirán revisiones regulares de la calidad de los medicamentos homeopáticos con el objetivo de verificar la consistencia del proceso de producción y resaltar cualquier tendencia. Tales revisiones se realizarán y documentarán anualmente e incluirán, como mínimo, lo siguiente:

- a) una revisión de las materias primas usadas en el producto, principalmente aquellas de nuevas fuentes;
- b) una revisión de los controles de proceso críticos y los resultados del producto terminado;
- c) una revisión de todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas;
- d) una revisión de todas las desviaciones críticas o no conformidades e investigaciones relacionadas;
- e) una revisión de todos los cambios realizados en los procesos o métodos analíticos;
- f) una revisión de las modificaciones presentadas / aprobadas / rechazadas, incluyendo en los expedientes de otros países;
- g) una revisión de los resultados del monitoreo del programa de estabilidad;
- h) una revisión de todos los retornos por problemas de calidad, quejas / reclamaciones y retiradas, incluyendo los productos exclusivamente de exportación; i) una revisión de la adecuación de las acciones correctivas anteriores; j) una revisión de las actividades de post-comercialización; k) una lista de los procedimientos validados y sus fechas de revalidación; l) una lista de equipos calificados y sus fechas de recalificación.

23.2 El fabricante y el titular del Registro Sanitario evaluarán los resultados de esta revisión, cuando difieran, y valorarán si debe emprenderse cualquier acción correctiva, acción preventiva o revalidación. Las razones para tales acciones correctivas serán documentadas. Las acciones correctivas acordadas se completarán o ejecutarán de una manera oportuna y eficaz.

23.3 Cuando el titular del Registro Sanitario no sea el fabricante existirá un acuerdo técnico que defina las responsabilidades de cada una de las partes respecto a la revisión anual de producto. La persona autorizada asegurará que dicha revisión se realice de una manera oportuna y exacta.

24. SEGURIDAD INTEGRAL

24.1 El fabricante establecerá o adoptará un Reglamento de

Seguridad Integral basado en los principios generales de esta disciplina y en su aplicación a las características propias de cada empresa.

24.2 El fabricante designará la estructura y el responsable de la Seguridad Integral, el cual se ocupará de hacer cumplir lo establecido en el Reglamento correspondiente.

24.3 El responsable de la Seguridad Integral poseerá una formación apropiada al desempeño de esa actividad.

24.4 El fabricante dispondrá de los procedimientos, los medios de protección y los recursos necesarios para garantizar el cumplimiento del Reglamento de Seguridad Integral.

24.5 Los incidentes, accidentes y enfermedades que se detecten serán registrados e investigados. Los resultados de las investigaciones serán analizados con el personal del área involucrada.

24.6 El fabricante garantizará la inmunización del personal vinculado con la atención, cuidado y manipulación de animales o de materiales obtenidos de estos y mantendrá actualizados los registros de vacunación correspondientes.

Tratamiento de desechos y residuales

24.7 Se establecerán y mantendrán actualizados procedimientos y registros apropiados que aseguren que los desechos y residuales generados durante la fabricación sean tratados adecuadamente con el objetivo de evitar que se conviertan en un peligro potencial para el personal, el medio ambiente o para los propios productos.

24.8 No se permitirá la acumulación de desechos; en caso de no poder eliminarlos de inmediato, se adoptarán las medidas necesarias para el almacenamiento adecuado y seguro de los mismos.

24.9 El fabricante asegurará que los desechos tóxicos y/o inflamables sean almacenados en contenedores de diseño apropiado, separados y cerrados, conforme a la legislación vigente.

24.10 El fabricante cumplirá las normas y regulaciones vigentes en el país para la protección del medio ambiente, establecidas por la autoridad rectora de dicha actividad.

25. BIBLIOGRAFÍA

-
- 25.1 Regulación 16-2006 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. CECMED 2006.
 - 25.2 Resolución 4594 Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos Homeopáticos. Colombia 2007
 - 25.3 Resolución Ministerial 0013 Normas para Medicamentos Naturales, Tradicionales y Homeopáticos. Bolivia 2001.
 - 25.4 Anexo V BPM de preparações Homeopáticas. Resolução da Diretoria Colegiada n° 67/2007. Brasil.
 - 25.5 PNO 07.001 Metodología para el Proceso de Reglamentación, contenido y revisión de las disposiciones reguladoras. CECMED, 2009.
 - 25.6 NC-ISO 9000:2000 Sistemas de Gestión de la calidad – Fundamentos y Vocabulario, 2001.
 - 25.7 NC-ISO 9001:2000 Sistemas de Gestión de la calidad – Requisitos, 2001.
 - 25.8 Regulación 53-2011 Requisitos para el Registro de Medicamentos Homeopáticos de uso Humano. CECMED 2011.
 - 25.9 WHO Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. Geneva, World Health Organization, 2009.

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmmed@cecmmed.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

CECMED