

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

REGULACION No. 54-2012

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES
DE PRODUCCIÓN LOCAL

Calle 200 No. 1706 e/ 17 y 19, Rpto. Siboney, Playa, Ciudad de La Habana. CUBA. CP 11600, Apdo. Postal 16065.
Telf.: (537) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823 Fax: 2714023 e-mail: cecmed@cecmed.sld.cu

CONTENIDO

Página

1.	GENERALIDADES.....	4
2.	TÉRMINOS Y DEFINICIONES.....	4
3.	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.....	8
4.	PERSONAL.....	9
	ASPECTOS GENERALES.....	9
	PERSONAL CLAVE.....	9
	CAPACITACIÓN Y ENTRENAMIENTO.....	9
	HIGIENE DEL PERSONAL.....	9
5.	LIMPIEZA E HIGIENE.....	10
6.	EQUIPOS.....	10
7.	INSTALACIONES.....	11
	ASPECTOS GENERALES.....	11
	ÁREAS DE ALMACENAMIENTO.....	11
	ÁREA DE PESADA.....	12
	ÁREAS DE PRODUCCIÓN.....	12
	ÁREAS DE CONTROL DE CALIDAD.....	13
8.	MATERIALES.....	14
	ASPECTOS GENERALES.....	14
	MATERIAL DE REFERENCIA.....	14
9.	DOCUMENTACIÓN.....	15
	ASPECTOS GENERALES.....	15
	ESPECIFICACIONES DE CALIDAD.....	16
	FÓRMULA MAESTRA (CARTA TECNOLÓGICA).....	17
	INSTRUCCIONES.....	17
	REGISTROS.....	17
	PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN.....	18
	ETIQUETAS.....	19
10.	PRODUCCIÓN.....	19
	ASPECTOS GENERALES.....	19
	OPERACIONES DE PRODUCCIÓN.....	20
	OPERACIONES DE ENVASADO.....	20
	PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y MICROBIOLÓGICA EN LA PRODUCCIÓN.....	21
11.	CONTROL DE LA CALIDAD.....	22
	ASPECTOS GENERALES.....	22
	MUESTREO.....	23
	PRODUCTOS TERMINADOS.....	23
	CERTIFICADOS DE ANÁLISIS.....	23
	MUESTRAS DE RETENCIÓN.....	24
	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.....	24
12.	AUTOINSPECCIONES Y AUDITORÍAS.....	24
	AUTOINSPECCIONES.....	24
	AUDITORIAS A PROVEEDORES.....	25

13. CONTRATOS DE PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS.	25
14. DISTRIBUCIÓN.....	26
15. QUEJAS Y/O RECLAMACIONES.....	26
16. RETIRADA DE PRODUCTOS.....	26
17. TRATAMIENTO DE DESECHOS	27
18. SEGURIDAD INTEGRAL	27
19. BIBLIOGRAFÍA.....	27

1. GENERALIDADES

- 1.1 El incremento significativo en el uso de productos medicinales herbarios, así como su rápida expansión en el mercado, es de gran preocupación para las autoridades de salud, la industria farmacéutica y el público en general, dando lugar a que se realicen investigaciones sobre los procesos de elaboración de esos productos y al desarrollo de técnicas adecuadas de desempeño para el logro de altos niveles de calidad.
- 1.2 Los requisitos técnicos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de los productos naturales son comunes, en gran medida, a las BPF de los Productos Farmacéuticos, aunque contienen algunos procedimientos y técnicas que difieren sustancialmente. La calidad de los medicamentos herbarios depende de la calidad de los materiales de partida usados (materiales de plantas), así como de los preparados herbarios utilizados (extractos, tinturas y aceites esenciales provenientes del material herbario), los cuales pueden estar expuestos a la contaminación, deterioro y variación de la calidad.
- 1.3 Cada país elabora sus propias BPF de productos naturales de acuerdo con sus condiciones, tomando en cuenta la complejidad inherente de las plantas medicinales de cada lugar, la naturaleza de los cultivos, la posible contaminación microbiológica, entre otros factores a considerar; por esta razón, constituyen una herramienta para asegurar la calidad y garantizar que los productos sean consistentemente producidos y controlados, de acuerdo con los estándares de calidad requeridos.
- 1.4 Teniendo en cuenta lo anterior se elabora esta Regulación con el objetivo de establecer los requisitos necesarios para que los productos naturales fabricados a nivel local se produzcan, controlen, liberen y almacenen de acuerdo con los principios básicos de las BPF.
- 1.5 Esta regulación es aplicable a todas las empresas involucradas en la fabricación, a nivel local, de los productos medicinales naturales de origen herbario.

2. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en este documento. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

- 2.1 **Acción correctiva:** Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada u otra situación indeseable.
Nota 1: Puede haber más de una causa para una no conformidad.
Nota 2: La acción correctiva se toma para prevenir que algo vuelva a producirse, mientras que la acción preventiva se toma para prevenir que algo suceda.
- 2.1 **Acción preventiva:** Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad potencial u otra situación potencialmente indeseable.
Nota 1: Puede haber más de una causa para una no conformidad potencial.
Nota 2: La acción preventiva se toma para prevenir que algo suceda, mientras que la acción correctiva se toma para prevenir que vuelva a sucederse.
- 2.2 **Aseguramiento de la Calidad:** Parte de la gestión de la calidad orientada a proporcionar confianza en que se cumplirán los requisitos de la calidad.
Nota: El concepto de Aseguramiento de la Calidad abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad de un producto e incorpora no solo las Buenas Prácticas de Fabricación, sino también otros

factores o elementos que van más allá del alcance de esta regulación, tales como el diseño y desarrollo de los productos.

- 2.3 **Auditoria:** Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias de la auditoria y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios de auditoria.
- 2.4 **Autoinspección:** Inspección realizada por el personal calificado del centro productor que evalúa la aplicabilidad y efectividad de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- 2.5 **Buenas Prácticas de Fabricación (BPF):** 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.
- 2.6 **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.
- 2.7 **Calidad:** Grado en que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos.
- 2.8 **Contaminación:** La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, en o hacia un material de partida, producto intermedio o final durante la producción, muestreo, envase o reenvase, almacenamiento o transporte.
- 2.9 **Contaminación cruzada:** Contaminación de materias primas, productos intermedios o producto terminado con otra materia prima y/o producto durante la producción, almacenamiento y transportación
- 2.10 **Control de la Calidad:** Parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad.
- 2.11 **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.
- 2.12 **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.
- 2.13 **Desviación:** Alteración no prevista como resultado de variaciones accidentales negligentes o aleatorias que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso.
- 2.14 **Drogas vegetales:** Plantas (se incluyen también los talofitos, especialmente líquenes, hongos superiores y algas) o sus partes, las cuales son usadas para propósitos médicos o farmacéuticos. Las drogas vegetales son consideradas como sustancias activas, se conozcan o no sus constituyentes con actividad terapéutica.

- 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.
- 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 obtenidos o materiales usados deben estar conformes y sirven como base para la evaluación de la calidad de los mismos.
- 2.18 **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.
- 2.19 **Extractos:** Preparados concentrados de drogas vegetales obtenidos mediante remoción de los constituyentes activos de las drogas con los solventes adecuados.
- 2.20 **Fabricante:** Entidad que lleva a cabo operaciones de producción, envasado, etiquetado y/o reetiquetado de productos herbarios terminados.
- 2.21 **Fórmula maestra:** Documento 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.
- 2.22 **Sustancia activa:** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias naturales que tenga alguna actividad farmacológica específica, destinada a ser usada en la fabricación de un producto medicinal y que, cuando se usa, constituye el ingrediente activo del mismo. Tales sustancias están destinadas a ejercer una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o a afectar la estructura y función del organismo.
- 2.23 **Inspección:** Actividad de examen, medición y ensayo de una o varias características de un medicamento, 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.
- 2.24 **Instrucciones del proceso:** Son diferentes operaciones que actúan con el material de la planta (como el secado, macerado, molido, cernido).
- 2.25 **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 procesos continuos de fabricación, el lote corresponde a una fracción definida de la producción, caracterizada por su homogeneidad.
- 2.26 **Marcadores:** Son constituyentes que forman parte de las drogas vegetales o de sus preparados, sólo de interés para fines de control, independientemente de tener actividad

terapéutica o no. Si se conocen las sustancias activas de la droga vegetal, éstas serán los marcadores de elección. Puede servir para calcular la cantidad de droga vegetal o sus preparaciones en el producto final.

- 2.27 **Materia prima:** Cualquier sustancia activa o inactiva, de calidad definida, usada en la producción de un producto farmacéutico, pero excluyendo los materiales de envase.
- 2.28 **Materia prima vegetal (material de partida herbario):** Planta o sus partes que se recolectan con fines medicinales.
- 2.29 **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.
- 2.30 **Material de envase primario:** Elementos del sistema de envase que están en contacto directo con el medicamento.
- 2.31 **Material de envase secundario:** Elemento del sistema de envase que contiene al envase primario y no está en contacto directo con el medicamento.
- 2.32 **Material de Referencia:** Material o sustancia del cual uno o más de sus valores propios son suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más de las propiedades especificadas, que se ha establecido que es apropiado para el uso para el cual está destinado en un proceso de medición.
- 2.33 **Medicamento herbario:** Producto medicinal terminado y etiquetado, cuyas sustancias activas están formadas por partes aéreas o subterráneas de las plantas, o sus combinaciones, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales, que se utiliza con fines terapéuticos. Puede contener excipientes además de las sustancias activas. Cuando el material vegetal se combina con sustancias activas químicamente definidas (aun cuando fuesen constituyentes aislados de plantas) no se considera medicamento herbario.
- 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 especificado, de una regulación o norma.
- 2.36 **Nombre común:** Nombre con el cual se conoce comúnmente la planta medicinal.
- 2.37 **Nombre científico:** Designación científica con referencia al autor o la referencia técnica.
- 2.38 **Número de lote:** Combinación 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.
- 2.39 **Período de validez:** Periodo de tiempo durante el cual un medicamento, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas y que se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad.
- 2.40 **Preparado vegetal:** Droga vegetal molida o pulverizada, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos, bálsamos, gomas o resinas procesadas, látex, etc., preparado a partir de

drogas vegetales y preparaciones cuyas producciones comprenden procesos de fraccionamiento, purificación y concentración. También pueden formar parte de los preparados otros componentes tales como solventes, diluentes y preservantes.

- 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, limpieza de instalaciones, muestreo e inspección).
- 2.42 **Producción:** Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, el procesado y el envasado, etiquetado y reetiquetado, hasta llegar al producto terminado.
- 2.43 **Producto a granel:** Producto que ha completado todas las etapas de producción, excluyendo el envase final.
- 2.44 **Producto intermedio:** Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto a granel.
- 2.45 **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.
- 2.46 **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.
- 2.47 **Reconciliación (o conciliación):** Comparación entre la cantidad teórica y la cantidad real.
- 2.48 **Registro:** Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de las actividades desempeñadas.
- 2.49 **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.
- 2.50 **Retirada de producto:** Proceso de retirar un producto farmacéutico de la cadena de distribución debido a defectos en el producto, quejas o reacciones adversas serias al producto y/o preocupaciones de que el producto es o puede ser falso. La retirada podría iniciarse por el fabricante/titular/distribuidor o una agencia responsable.

3. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

- 3.1 La organización contará con un personal responsable de asegurar que el producto natural posea la calidad requerida antes de su distribución y comercialización.
- 3.2 Este personal poseerá experiencia, entrenamiento y conocimientos técnicos requeridos para la actividad que realiza.
- 3.3 La persona responsable de Aseguramiento de la Calidad tendrá dentro de sus funciones:
 - aprobar o rechazar los materiales de partida y materiales de envase,
 - aprobar o rechazar cada lote de producto terminado antes de su distribución para la venta,
 - decidir ante una queja o retirada de un lote defectuoso del mercado,

- aprobar los métodos, procedimientos y materiales que serán utilizados en la fabricación, envasado, y etiquetado.

4. PERSONAL

Aspectos Generales

- 4.1 La organización contará con personal suficiente con la calificación técnica, entrenamiento y experiencia necesaria para el desarrollo de las funciones que se le asignen.
- 4.2 Las tareas y responsabilidades específicas serán de conocimiento de cada individuo y estarán definidas por escrito en la descripción del puesto de trabajo.
- 4.3 El personal dedicado a la fabricación será independiente del personal de control de la calidad.

Personal clave

- 4.4 El personal clave incluye al jefe de producción, al(a los) jefe(s) de la(s) unidad(es) de calidad y la(s) persona(s) autorizada(s).
- 4.5 Los puestos claves serán ocupados por personas que trabajen a tiempo completo en la entidad.
- 4.6 Las unidades de calidad y producción podrán compartir algunas funciones con otras direcciones, siempre que no existan conflictos de intereses.
- 4.7 El personal clave poseerá la educación científica y la experiencia práctica requerida por la legislación nacional, así como, en la fabricación y aseguramiento de la calidad de los productos naturales.

Capacitación y entrenamiento.

- 4.8 El fabricante desarrollará la capacitación del personal de acuerdo con un programa escrito, preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso al área de producción o al laboratorio de control.
- 4.9 Todo el personal conocerá, comprenderá y aplicará los principios que rigen las BPF relacionadas con su trabajo y recibirá capacitación inicial y periódica en el conocimiento y manejo de estos materiales y sus características, incluyendo instrucciones de seguridad e higiene, de acuerdo con sus necesidades.
- 4.10 El personal involucrado en la fabricación, envasado, etiquetado, almacenaje y control de la calidad de los productos medicinales herbarios recibirá un entrenamiento en los aspectos específicos relacionados con este tipo de medicamento, manteniéndose un registro del entrenamiento recibido.

Higiene del personal

- 4.11 Los empleados serán capacitados en las prácticas de higiene personal.
- 4.12 El personal, durante todo el procesamiento de la planta hasta la fabricación del producto terminado, vestirá ropas apropiadas a las labores que realiza, incluyendo cobertores para la

cabeza, guantes, máscaras y zapatos adecuados; garantizando su protección contra la contaminación por el contacto con materiales de plantas potencialmente alergénicas o con tóxicos irritantes.

- 4.13 Estará prohibido fumar, comer, beber, mantener plantas, alimentos, bebidas y medicamentos en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.
- 4.14 Los procedimientos relacionados con las normas de higiene personal y uso de ropas protectoras, se aplicarán a todas las personas que ingresen a las áreas de producción.

5. LIMPIEZA E HIGIENE

- 5.1 Se establecerá un programa detallado de limpieza e higiene para eliminar todas las posibles fuentes de contaminación y cuyo alcance abarque al personal, instalaciones, equipos, materiales y envases para la producción, productos para la limpieza y desinfección y todo aquello que pueda ser fuente de contaminación.
- 5.2 El programa incluirá: procedimientos para la limpieza de todas las áreas de producción y del equipamiento, así como, su periodicidad, agentes de limpieza y equipamiento utilizado para realizarla, control de vectores, entre otros aspectos.

6. EQUIPOS

- 6.1 El diseño y ubicación de los equipos que intervienen en la producción y el control de la calidad de los productos naturales reducirá al mínimo el riesgo de errores y permitirá una limpieza y mantenimiento efectivo, a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o la contaminación microbiológica que pudiera generar el procesamiento del material herbario.
- 6.2 Se contará con equipos de precisión para efectuar las operaciones de producción y de control de la calidad, siempre que las operaciones lo requieran.
- 6.3 Se utilizarán solamente equipos que hayan sido limpiados y secados previamente y que no constituyan una fuente de contaminación.
- 6.4 Los equipos defectuosos o que debido a cambios en el método de preparación o en los métodos de ensayo no estén siendo utilizados, serán removidos de las áreas de producción y control de la calidad. Si esto no fuera posible, estarán claramente identificados para prevenir su uso.
- 6.5 Los instrumentos y equipos se verificarán o calibrarán, según un programa establecido para ello.
- 6.6 Para asegurar su adecuado funcionamiento, los instrumentos y equipos se revisarán 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 y equipos.
- 6.7 Se evitará el uso de lubricantes, siempre que sea posible.
- 6.8 La manipulación de los equipos estará restringida al personal capacitado y autorizado para ello.

7. INSTALACIONES

Aspectos Generales

- 7.1 Las instalaciones estarán localizadas, construidas o adaptadas, identificadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que en ellas se realicen.
- 7.2 Las áreas que conforman las instalaciones estarán delimitadas e identificadas de acuerdo a la actividad que se realice en cada una de ellas.
- 7.3 La ubicación y el diseño de las instalaciones reducirán al mínimo el riesgo de errores y permitirán una limpieza efectiva y el mantenimiento del orden, a fin de evitar cualquier riesgo de contaminación microbiológica y/o cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.
- 7.4 Los alrededores de las instalaciones estarán libres de elementos insalubres o que puedan influir negativamente en la calidad de estos productos.
- 7.5 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.
- 7.6 En las operaciones que generen polvo (por ejemplo: durante el muestreo, pesada, mezclado, operaciones de procesamiento de la planta medicinal y envasado de polvos u otros productos secos) se tomarán medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.
- 7.7 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.
- 7.8 El suministro eléctrico, así como la iluminación, temperatura, humedad y ventilación serán adecuados, de forma tal que no afecten adversamente, ya sea directa o indirectamente, a los productos naturales durante su fabricación y almacenamiento, o el funcionamiento exacto de los equipos.
- 7.9 Las instalaciones estarán diseñadas o adaptadas para ofrecer la máxima protección contra la entrada de insectos y otros animales.

Áreas de almacenamiento.

- 7.10 Estarán organizadas e identificadas, prestando atención a la limpieza y mantenimiento de las mismas. En caso de algún derrame accidental se limpiará de inmediato usando métodos que minimicen el riesgo de contaminación microbiológica y/o cruzada de otros materiales o plantas; el mismo será reportado.
- 7.11 Las áreas de almacenamiento poseerán la capacidad suficiente para almacenar ordenadamente los materiales y productos naturales de diversas categorías, es decir, que se encuentren en CUARENTENA (en ensayo, devueltos, retirados), aprobados o rechazados. El acceso a las áreas de CUARENTENA o Rechazados estará restringido solamente al personal de Calidad autorizado.

- 7.12 No se almacenarán los contenedores directamente en el piso, sino sobre paletas o estanterías, separados de la pared. Las paletas o estanterías utilizadas para el almacenamiento se mantendrán en buen estado de limpieza y reparación.
- 7.13 Las áreas se mantendrán iluminadas y dentro de los límites de temperatura y/o humedad relativa establecidos. En los casos donde los materiales requieran condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo, de temperatura, protección de la luz y/o humedad), las mismas serán garantizadas, controladas, monitoreadas y registradas.
- 7.14 Los materiales de partida a granel se almacenarán en cuartos aireados o serán envasados utilizando aireación natural o ventilación, para reducir la formación de moho o la fermentación. Para proteger este material almacenado y reducir el riesgo de ataque de plagas, el almacenamiento del material desempacado será mínimo. Este tiempo estará establecido por escrito.
- 7.15 Las materias primas, serán procesadas siguiendo el principio, primero en vencer primero en salir (FEFO). Si el material de partida carece de fecha de vencimiento se seguirá el principio, lo primero en entrar es lo primero en salir (FIFO).
- 7.16 El área de recepción protegerá, por diseño, a las materias primas y materiales de envase de las inclemencias del tiempo. Los contenedores de los materiales recepcionados serán limpiados, si fuera necesario, antes del almacenamiento.
- 7.17 Las materias primas que presenten riesgos especiales por su uso indebido, incendio o explosión, serán almacenados en áreas seguras y bien protegidas al igual que los materiales de envase y las etiquetas. El acceso al área de almacenamiento de estos materiales estará limitado solamente al personal autorizado.
- 7.18 Existirá un área para el muestreo de las materias primas. Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, éste se ejecutará de tal forma que prevenga la contaminación microbiológica o la cruzada.
- 7.19 El área de almacenamiento de muestras de retención de materiales de partida y de productos terminados podrá estar físicamente en cualquier área de la entidad, pero su acceso estará restringido solamente al personal de Calidad autorizado.

Área de pesada

- 7.20 Se requiere de un área para la pesada de las materias primas, esta podrá ser parte de las áreas de almacenamiento o de producción.
- 7.21 Durante la pesada los operarios utilizarán los medios de protección adecuados y se garantizará que solamente se encuentre en el local donde se esté efectuando esta operación una materia prima, evitando la contaminación cruzada.
- 7.22 Antes de realizar una nueva pesada se garantizará la limpieza del área y del equipamiento empleado.

Áreas de producción.

- 7.23 Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de contaminación microbiológica y/o cruzada, se acepta el principio del trabajo "en campaña" en las mismas instalaciones que otros productos

medicinales herbarios, siempre que sean tomadas las precauciones específicas requeridas, incluyendo los procedimientos escritos de limpieza adecuados, dada la naturaleza de la fabricación de estos medicamentos y el polvo que los mismos generan.

- 7.24 Las áreas de producción serán independientes de las áreas de control de la calidad. Las mismas no serán utilizadas como vía de trasiego de personal y se mantendrán en buen estado de conservación.
- 7.25 Las áreas de fabricación estarán efectivamente ventiladas y protegidas, para prevenir la contaminación microbiológica y/o contaminación cruzada, manteniendo una adecuada temperatura y humedad.
- 7.26 No se permite la fabricación de productos que no sean para uso humano, en las instalaciones empleadas en la fabricación de estos medicamentos.
- 7.27 Cuando se requiera cortar el material crudo lo realizarán en un área separada del resto de las áreas de fabricación.
- 7.28 Las operaciones de secado y molinado de la droga vegetal se realizarán, cada una de ellas, en áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción.
- 7.29 Se contará con una zona de lavado de materiales, frascos y equipos necesarios para el buen desarrollo del proceso de fabricación.
- 7.30 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.
- 7.31 Las instalaciones para el envasado de los productos naturales estarán ubicadas de tal forma que se eviten mezclas o contaminaciones cruzadas.

Áreas de Control de Calidad

- 7.32 Los laboratorios de control de calidad estarán separados de las áreas de producción. A su vez, las áreas donde se ejecuten métodos de ensayos químicos y microbiológicos, estarán separadas entre sí.
- 7.33 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.
- 7.34 Se requerirá un cuarto separado para ciertos instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, vibraciones, contacto con humedad excesiva y otros factores externos.

8. MATERIALES

Aspectos Generales

- 8.1 Todos los materiales (materias primas y material de envase) 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.
- 8.2 El agua usada en la fabricación de productos naturales será adecuada según el uso previsto.
- 8.3 Solo se utilizarán en la fabricación materiales que estén correctamente rotulados, conformes a sus especificaciones e identificados con respecto a su estado de inspección.
- 8.4 Todo material no conforme con las especificaciones será claramente identificado y segregado en el área de Rechazo, de forma tal que se impida su uso eventual en cualquier operación, hasta que se tome una decisión definitiva en relación con el mismo.
- 8.5 Los materiales recibidos contarán con un Certificado de Calidad. Para la droga seca el Certificado de Calidad que provenga de la agricultura contendrá el resultado de los análisis que se indican en las normas y estarán debidamente etiquetados con la información establecida. En el caso de que sean colocadas etiquetas adicionales en los contenedores, la información original no se perderá y permanecerá visible.
- 8.6 En cada envío los contenedores serán chequeados y se revisará la correspondencia entre la orden o pedido, la nota de envío y las etiquetas del proveedor.
- 8.7 Se adoptarán medidas o procedimientos apropiados para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente o contenedor de material herbario. Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda afectar adversamente la calidad del material recibido se registrará e informará a Aseguramiento de la Calidad para su investigación.
- 8.8 Se adoptarán medidas o procedimientos apropiados para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente o contenedor de material. Se identificarán los recipientes de los materiales a granel de los cuales se hayan tomado muestras.
- 8.9 Las materias primas serán expedidas o dispensadas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito.

Material de referencia

- 8.10 La calidad del material de referencia será la apropiada para estos fines.
- 8.11 Si el producto natural no está descrito en una farmacopea reconocida, puede disponerse de una muestra herbaria de una flor, o fruto de la parte alta de la planta o parte de una planta medicinal como material de referencia.
- 8.12 El material de referencia se almacenará en condiciones apropiadas para evitar su degradación.

9. DOCUMENTACIÓN

Aspectos Generales

- 9.1 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.
- 9.2 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.
- 9.3 El fabricante garantizará que las ediciones actualizadas de los documentos estén disponibles en cada puesto de trabajo para la realización de las actividades previstas y sean conocidos por el personal que corresponda.
- 9.4 Los documentos serán regularmente revisados y se mantendrán actualizados. Cuando un documento sea revisado, existirá un sistema que prevenga o impida el uso accidental de documentos que ya han sido modificados. 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.
- 9.5 Cuando en un documento se ingresen datos, estos serán claros, legibles e indelebles. Se proveerá suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados, los que serán registrados inmediatamente después de ejecutar la actividad. En todo momento será posible identificar y/o reconocer la persona que reflejó cada dato en el registro.
- 9.6 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.
- 9.7 Se mantendrán registros de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de los productos sean trazables. Los registros serán retenidos hasta un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado.
- 9.8 La documentación se archivará de forma segura, de fácil y rápido acceso cuando se requiera para inspecciones autorizadas, investigaciones o con cualquier otro fin.
- 9.9 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.
 - Las versiones actualizadas y aprobadas de los Reglamentos de carácter interno, el organigrama de la entidad, la línea de sucesión de mando, la relación de proveedores autorizados, la descripción y los requisitos de calificación de los puestos de trabajo.
 - Nombramiento oficial del director y del personal clave.
 - Los contratos de cualquier índole incluidos con la empresa fumigadora.

Especificaciones de calidad

- 9.10 Se establecerán especificaciones de calidad para la droga (fresca o seca), preparado vegetal y los productos terminados, las que incluirán ensayos de identidad, contenido, pureza, así como aquellas que permitan establecer su caracterización completa.
- 9.11 Cada especificación será aprobada, firmada, fechada y mantenida por la Dirección de Calidad.

Especificaciones para el material de partida herbario

- 9.12 Las especificaciones de calidad para el material de partida herbario utilizado como sustancia activa o no, incluirán como mínimo la siguiente información:
- Nombre del material de partida
 - Nombre científico de la planta usada de acuerdo al sistema binomial (género, especies, variedad) y autor
 - Nombre del proveedor(es).
 - Referencia, si la hubiese de la monografía de la farmacopea.
 - Instrucciones para el muestreo y los ensayos, o una referencia de los procedimientos.
 - Precauciones para su manipulación.
 - Condiciones de almacenamiento.
 - Tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.
 - Descripción del material de la planta basado en el examen microscópico.
 - Las pruebas de identidad adecuadas para sustancias activas conocidas que incluyan ensayos de identificación cromatográficos tales como cromatografía de papel u otras de ser posible. En este caso debe estar disponible una muestra de referencia para los propósitos de identificación.
 - Descripción de los métodos usados para su examen.
 - Límites de los ensayos tales como residuo seco de líquidos, índice de cenizas (ceniza total y ceniza insoluble en ácido clorhídrico), extractos solubles en agua, contenido de humedad, y pérdida por desecación.
 - Las pruebas de calidad microbiológica, residuos de agentes de fumigación (si es aplicable).

Especificaciones para productos terminados

- 9.13 Las especificaciones para el producto terminado permitirán la determinación cuantitativa (cuando sea posible) y cualitativa de la(s) sustancia(s) activa(s). Si la actividad terapéutica de los constituyentes es conocida, ésta se indicará en la documentación. Cuando la sustancia activa no pueda determinarse cuantitativamente, las especificaciones se basarán en la determinación de marcadores.
- 9.14 Si el producto terminado contiene varios materiales de partida y no es factible determinar cuantitativamente cada sustancia activa, se puede determinar la mezcla.
- 9.15 Cuando sea necesario determinar la mezcla para establecer la especificación, se justificará el procedimiento para la determinación de la misma e incluirá, al menos, la información siguiente:
- Nombre comercial y fortaleza;
 - Nombre(s), forma farmacéutica y descripción de las sustancias.
 - Instrucciones para efectuar el muestreo y los ensayos, o una referencia de los procedimientos.

- Condiciones de almacenamiento.
- Precauciones para su manipulación, donde sea aplicable.
- Período de validez.

Fórmula Maestra (Carta tecnológica)

- 9.16 Existirá para cada producto y tamaño del lote una fórmula maestra donde se especifique la siguiente información:
- Nombre del producto a fabricar.
 - Número del lote del producto a procesar.
 - Especificaciones del producto aprobadas.
 - Cantidad de producto que se espera obtener en las diferentes etapas de la fabricación (rendimiento teórico).
 - Cantidad de cada materia prima a pesar.
 - Pasos a seguir en las diferentes etapas y controles a realizar en cada uno.
 - Nombre o iniciales de la(s) persona(s) responsable(s) de cada etapa de producción efectuada.

Instrucciones

Instrucciones del proceso

- 9.17 En el caso de los preparados vegetales, las instrucciones del proceso describirán las diferentes operaciones realizadas con el material de partida herbario, como el secado, molinado, aplastamiento y cernido. Estas instrucciones incluirán el tiempo y si es aplicable, los métodos empleados en el proceso de secado y las temperaturas requeridas para el mismo, tipo de molino y su velocidad para cada producto.
- 9.18 Para la fabricación de extractos, las instrucciones especificarán los detalles de cualquier vehículo o solvente que pueda ser usado, el tiempo y las temperaturas necesarias para la extracción y cualquier fase de concentración, así como los métodos utilizados.

Instrucciones para el etiquetado del material de envase

- 9.19 Las instrucciones para el etiquetado del material de envase de cada producto incluirán el tamaño y tipo de envase, así como la descripción del proceso de etiquetado.

Registros

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

Registros de quejas y reclamaciones:

- 9.21 Cualquier queja o reclamación relativa a un defecto en el producto será registrada con todos los detalles originales para su exhaustiva investigación, incluyendo:
- Nombre y presentación del producto natural.
 - Número de lote, cantidad involucrada y fecha de vencimiento.
 - Nombre y dirección del reclamante.
 - Fecha y motivo de la queja o reclamación. En caso de ser verbal, nombre de la persona que recibe.

- Tratamiento dado, investigación, resultados, conclusiones, fecha y firma de la persona encargada de la atención a la queja y/o reclamación.
- Acciones correctivas y/o preventivas derivadas de la investigación.

Registro de producción de lotes

- 9.22 Se mantendrá un registro de producción de lote, para cada lote procesado, basado en las partes pertinentes de las especificaciones aprobadas vigentes y diseñado de forma tal que se eviten errores.
- 9.23 Una vez completado el proceso productivo; el registro será fechado y firmado por la persona responsable de las operaciones de producción.
- 9.24 El registro de producción de lote contendrá:
- Nombre del producto.
 - Número del lote procesado.
 - Fechas y horas del inicio y finalización de la producción.
 - Nombre de la persona responsable de cada etapa de fabricación.
 - Nombre y/o firma del operador de las diferentes etapas importantes de producción (por ejemplo, control del peso) y de la persona que verificó cada una de éstas.
 - Número de lote y cantidad de cada materia prima pesada (incluyendo el número de lote y cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado añadido, cuando proceda).
 - Controles de proceso desarrollados, firma de la persona que los efectuó y los resultados obtenidos.
 - Observaciones detalladas acerca de problemas confrontados durante el proceso de producción, incluyendo la autorización firmada de cualquier desviación de la fórmula maestra.
 - Control de los rendimientos y la reconciliación de las cantidades para asegurar que no existan discrepancias que superen los límites aceptables.

Registro de envasado de lotes

- 9.25 Se mantendrá un registro de envasado para cada lote procesado, basado en las instrucciones de envasado aprobadas y diseñado de forma tal que se eviten errores.
- 9.26 El registro de envasado de lotes contendrá:
- Nombre del producto, número de lote, fecha de vencimiento, cantidad de producto a ser envasada.
 - Fecha y hora de las operaciones de envasado.
 - Nombre de la persona responsable que efectúa la operación.
 - Los controles realizados durante el envasado.
 - Observaciones detalladas acerca de problemas confrontados durante el proceso de envase, incluyendo la autorización firmada de cualquier desviación de las instrucciones de envase.

Procedimientos Normalizados de Operación

- 9.27 El fabricante establecerá y mantendrá PNO y los registros asociados en las diferentes actividades de la organización, como por ejemplo:
- funcionamiento y uso de equipos analíticos;
 - mantenimiento, limpieza e higienización;

- actividades relacionadas con el personal, incluyendo calificación, entrenamiento e higiene;
- control de vectores;
- quejas / reclamaciones;
- retiros;
- devoluciones;
- recepción de cada envío de materia prima y material de envase primario e impreso;
- etiquetado interno, puesta en cuarentena y almacenamiento de las materias primas, los materiales de envase y otros materiales que así lo requieran;
- para cada instrumento, equipamiento o parte de éste (por ejemplo, uso, calibración, limpieza, mantenimiento);
- muestreo, especificando la(s) persona(s) autorizada(s) para tomar muestras;
- detalles del sistema de numeración o codificación de los lotes, el cual debe asegurar que no se repitan los números de lotes;
- ensayo de materiales y productos en las diferentes etapas de fabricación, describiendo los métodos y equipos a ser usados;
- liberación y rechazo de materiales y productos;

Etiquetas

- 9.28 Las etiquetas colocadas en los contenedores, equipos o instalaciones serán claras, inequívocas y en el formato establecido por el fabricante.
- 9.29 La etiqueta del producto terminado herbario indicará:
- Nombre del producto.
 - Nombres botánicos y comunes de(los) principios activos.
 - Número de Lote
 - Fecha de fabricación.
 - Fecha de vencimiento
 - Condiciones de almacenamiento del producto.

10. PRODUCCIÓN

Aspectos Generales

- 10.1 Las operaciones de producción se efectuarán de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas claramente definidas con el objetivo de obtener productos que reúnan los requisitos de calidad exigidos.
- 10.2 Las condiciones de secado seleccionadas serán apropiadas al tipo de material de planta a procesar. Estas dependen del carácter de las sustancias activas y de la parte de la planta recolectada (ejemplo: la raíz, la flor y la hoja).
- 10.3 El secado por exposición directa a la luz solar es posible, si no es específicamente contraindicado, evitando que se realice directamente sobre la tierra. Si la planta es recién procesada sin secado, deben declararse las razones y criterios que determinan su uso en esas condiciones.
- 10.4 Las condiciones ambientales permitidas, por ejemplo, de temperatura y humedad, así como las normas de limpieza serán establecidas y mantenidas.

- 10.5 Cualquier tratamiento, como la fumigación, usado para reducir la contaminación microbiológica por hongos u otras infestaciones será documentado junto con los métodos para determinar la magnitud de tal contaminación.
- 10.6 Los pasos en el proceso de mezclado y el ajuste para alcanzar contenidos definidos de sustancia activa serán claramente documentados.
- 10.7 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 necesario.
- 10.8 No se realizarán operaciones con diferentes productos de forma simultánea en la misma área. Para ejecutarlas de manera consecutiva será necesario efectuar una limpieza efectiva según el procedimiento vigente.
- 10.9 Durante el proceso, todos los materiales, recipientes a granel, equipos, locales y líneas de envase utilizados serán identificados respecto al producto o material que se está procesando y al número de lote. Cuando proceda, esta indicación incluirá también la etapa en que se encuentra la producción.
- 10.10 No se fabricarán productos naturales en las áreas donde se fabrican productos químicos o en equipos destinados a la fabricación de estos productos.
- 10.11 Se realizarán controles de proceso en las diferentes etapas del proceso productivo y los mismos no tendrán ningún efecto adverso sobre la calidad de otro producto.

Operaciones de producción

- 10.12 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.
- 10.13 Durante las operaciones de producción se desarrollarán y registrarán todos los controles de proceso necesarios.
- 10.14 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, partículas metálicas y restos de otras plantas.
- 10.15 Se registrará e investigará cualquier desviación significativa del rendimiento esperado.

Operaciones de envasado

- 10.16 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, a menos que exista una segregación física o un sistema alternativo que provea una seguridad equivalente.
- 10.17 Antes de iniciar las operaciones de envasado, se adoptarán las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envase y otros equipos estén limpios y libres de

productos, materiales o documentos previamente usados, que no son necesarios para la nueva operación.

- 10.18 El nombre y el número del lote del producto que se esté manipulando estará visible en la línea de envase.
- 10.19 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.
- 10.20 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.
- 10.21 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, se desarrollarán controles más frecuentes durante el proceso.
- 10.22 El control de los productos en la línea de envase incluirá, como mínimo, la verificación de lo siguiente:
 - Si es apropiada la apariencia general de los envases;
 - Si los envases cuentan con el volumen o el peso adecuado;
 - Si se han usado los productos y materiales de envase correctos;
- 10.23 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.
- 10.24 Se establecerán procedimientos escritos para la reconciliación de las etiquetas emitidas 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; solamente se autorizará la expedición de los productos que tengan alguna explicación satisfactoria.
- 10.25 Una vez completada la operación de envasado, todos los materiales de envase no utilizados que hayan sido loteados serán eliminados y dicha destrucción será registrada. Se seguirá un procedimiento escrito para la devolución al almacén de los materiales impresos no loteados, el cual incluirá los chequeos o controles requeridos.

Prevención de la contaminación cruzada y microbiológica en la producción.

- 10.26 Se tomarán precauciones especiales cuando se utilicen materiales y productos secos, a fin de prevenir la generación y diseminación de polvo.
- 10.27 Se evitará la contaminación cruzada y microbiológica mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas apropiadas, por ejemplo:
 - garantizar en las instalaciones un flujo unidireccional del personal, materias primas, materiales y desechos.
 - ejecutar las diferentes etapas de la fabricación, en el caso de plantas, de una especie y variedad solamente y no con plantas de otra especie.

- uso de ropa protectora adecuada en las áreas donde los productos o materiales son manipulados.
- seguir procedimientos de limpieza y descontaminación de conocida eficacia.
- uso de etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

10.28 Las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada y/o microbiológica se realizarán de acuerdo con procedimientos normalizados de operación.

11. CONTROL DE LA CALIDAD

Aspectos Generales

- 11.1 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.
- 11.2 Estarán disponibles los recursos necesarios para asegurar que todo el control de la calidad sea efectivo.
- 11.3 Los requerimientos básicos para el control de la calidad son los siguientes:
- Se dispondrá de 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.
 - Los registros elaborados demostrarán que se han llevado a cabo los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo y que cualquier desviación ha sido registrada e investigada.
 - Los productos terminados contendrán ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a la norma aprobada; los ingredientes tendrán la pureza requerida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes.
 - 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.
 - Se realizarán controles microbiológicos sistemáticos al agua utilizada en el proceso de producción y análisis.
 - Se realizará el control microbiológico al material de partida (en este caso droga seca y preparado vegetal) y al producto terminado.
 - Las farmacopeas, normas ramales, Guía de Fitofármacos y Apifármacos entre otros así como materiales de referencia, estarán fácilmente disponibles en el laboratorio de control de la calidad.
- 11.4 Control de la Calidad tendrá otras responsabilidades tales como:
- establecer 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 las sustancias activas y productos terminados,
 - participar en la investigación de las quejas y/o reclamaciones relacionadas con la calidad del producto.

Todas estas operaciones serán efectuadas de acuerdo con procedimientos escritos.

- 11.5 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.

- 11.6 En todos los ensayos se seguirán las instrucciones dadas en los procedimientos escritos para cada material de partida o producto terminado. El resultado será verificado por la persona responsable antes de que el material o producto sea liberado o rechazado.

Muestreo

- 11.7 El muestreo se llevará a cabo de forma tal que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto natural.
- 11.8 Todos los instrumentos y equipos de muestreo que entren en contacto con los materiales estarán limpios. Se tomarán precauciones especiales con los materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.
- 11.9 Las muestras serán representativas de los lotes de materiales de partida y productos terminados, las cuales serán tomadas de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.
- 11.10 Cada contenedor de muestra poseerá una etiqueta que indique:
- 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 tomó la muestra. y
 - La fecha del muestreo.

Productos terminados

- 11.11 Antes de la autorización de cada lote de producto terminado, se determinará debidamente en el laboratorio que dicho lote reúne las especificaciones establecidas.
- 11.12 Se realizarán pruebas para determinar:
- Contaminación microbiológica y pruebas para otros agentes tóxicos.
 - Apariencia física (color, olor, forma, tamaño, textura y la pérdida por desecación).
 - Identidad de las sustancias activas.
 - Cuantificación de sustancias activas, si han sido identificadas y los métodos analíticos que estén disponibles.
- 11.13 Los productos que no reúnan las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes serán rechazados.
- 11.14 Los productos terminados se presentarán únicamente en formas farmacéuticas orales y/o tópicos.

Certificados de análisis

- 11.15 En reemplazo de los ensayos efectuados por el fabricante, podrá aceptarse un Certificado de Análisis suministrado por el laboratorio que realizó el servicio analítico, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dichos análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas y el cumplimiento de lo establecido en el contrato de servicio analítico.
- 11.16 Los certificados o Informes de Análisis serán originales (no fotocopias). Los certificados contendrán, como mínimo, la siguiente información:
- Identificación (nombre y dirección) del proveedor.

- Nombre del material ensayado.
- Número de lote del material ensayado.
- Fecha de fabricación y vencimiento del lote.
- Especificaciones de calidad y métodos empleados.
- Resultados obtenidos en los ensayos.
- Fecha de los ensayos.
- Fecha de emisión del Certificado.

Muestras de retención

- 11.17 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.
- 11.18 La cantidad de las muestras de productos terminados retenidos permitirá, como mínimo, dos repeticiones completas de todos los ensayos.

Estudios de estabilidad

- 11.19 Existirá un estudio de la estabilidad de cada producto para determinar su período de validez.
- 11.20 El estudio de la estabilidad debe realizarse a largo plazo en el tiempo y condiciones de almacenamiento reales (en vida de estante).

12. AUTOINSPECCIONES Y AUDITORÍAS.

Autoinspecciones

- 12.1 Se diseñará un programa de autoinspección para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las Buenas Prácticas y proponer como consecuencia de los resultados, las acciones correctivas y preventivas necesarias.
- 12.2 La organización designará un equipo de autoinspección cuyos miembros posean conocimiento de este tipo de medicamento.
- 12.3 La frecuencia de la autoinspección dependerá de los requerimientos de cada fabricante y se realizarán preferiblemente como mínimo una vez al año. Dicha frecuencia se establecerá en el procedimiento.
- 12.4 El procedimiento abarcará como mínimo, los siguientes puntos:
- Personal
 - Instalaciones
 - Equipamiento
 - Mantenimiento de locales y equipos
 - Almacenamiento de droga vegetal, preparados vegetales y productos terminados.
 - Producción y control de procesos
 - Control de Calidad
 - Limpieza e Higiene
 - Documentación
 - Retirada de productos del mercado
 - Quejas y/o reclamaciones
 - Tratamiento de desechos

- Seguridad Integral

- 12.5 Una vez terminada la autoinspección se preparará un informe sobre la misma, el cual incluirá:
- Resultados
 - Evaluación y conclusiones.
- 12.6 Se registrarán las autoinspecciones realizadas, así como las acciones correctivas y preventivas tomadas.

Auditorias a proveedores

- 12.7 El responsable de Aseguramiento de la Calidad tendrá la función, junto con los otros departamentos involucrados en la fabricación, de aprobar los proveedores que suministrarán los materiales de partida según las especificaciones establecidas.
- 12.8 Las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida serán discutidas con los proveedores. Todos los aspectos críticos de la producción y el control de la droga vegetal, 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.
- 12.9 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 auditoria, en ella se determinará la capacidad del proveedor de cumplir con los estándares de calidad de los materiales de partida a suministrar en correspondencia con las exigencias mínimas establecidas en las BPF.

13. CONTRATOS DE PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS.

- 13.1 Existirá un contrato escrito entre el contratante y el contratado, el cual establecerá claramente las responsabilidades de cada una de las partes y la obligatoriedad en el cumplimiento de lo establecido en el mismo.
- 13.2 El contrato permitirá que el contratante someta a auditoria las instalaciones del contratado.
- 13.3 Los aspectos técnicos del contrato serán redactados por personas competentes que tengan conocimientos suficientes en tecnología, botánica, análisis de productos herbarios y en las BPF.
- 13.4 El contratado contará con instalaciones (separadas de otro tipo de preparación de tal forma que el material vegetal pueda ser cortado o pulverizado para su uso de forma segura), equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente la fabricación y/o análisis de los productos medicinales herbarios.
- 13.5 El contrato con la empresa fumigadora establecerá, además, la periodicidad con que la misma llevará a cabo el control de plagas y vectores, debiendo ser verificado su cumplimiento por el contratista y dejando una constancia escrita de los resultados.

14. DISTRIBUCIÓN

- 14.1 La distribución de los productos terminados estará previamente establecida mediante procedimientos y registros apropiados.
- 14.2 Se llevará a cabo una adecuada rotación de los lotes garantizando que el primero que vence es el primero que se distribuye.
- 14.3 Se contará con un sistema que permita que cada lote de producto pueda ser rápidamente localizado para facilitar su recogida, si fuera necesario.
- 14.4 Se tomarán las precauciones necesarias durante la distribución y transportación si el producto terminado lo requiere, a fin de que no se exponga a condiciones desfavorables que pudieran afectarlo y se mantenga su calidad.

15. QUEJAS Y/O RECLAMACIONES

- 15.1 El sistema de quejas y/o reclamaciones estará establecido mediante un procedimiento.
- 15.2 Se designará una persona responsable de atender todas las quejas y decidir qué medidas se adoptarán, así como personal suficiente para asistirle en esa tarea.
- 15.3 Todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos o fraudulentos serán cuidadosamente registradas, revisadas e investigadas, de conformidad con procedimientos escritos con el objetivo de identificar la causa raíz, y como resultado se tomarán las acciones correctivas y preventivas necesarias, incluyendo el posible retiro del producto
- 15.4 Ante el descubrimiento o sospecha de un defecto en un lote, se comprobarán otros lotes que pudieran estar involucrados.
- 15.5 Se informará al CECMED si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de una posible falla durante la fabricación, deterioro de un producto o cualquier otro problema serio de calidad

16. RETIRADA DE PRODUCTOS

- 16.1 La entidad contará con un sistema para retirar del mercado en caso necesario, de manera rápida y eficaz, los productos terminados defectuosos o sospechosos de serlo, el cual estará previamente establecido mediante un procedimiento.
- 16.2 Los productos retirados serán eliminados, a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria, luego que hayan sido evaluados críticamente por Calidad, en correspondencia con un procedimiento escrito. En esa evaluación se tendrá en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la situación en que se encuentra, su historia y el tiempo transcurrido desde su expedición.
- 16.3 Los productos retirados se identificarán y almacenarán de forma independiente en una zona segura mientras se esté a la espera de una decisión sobre su destino final. En caso de existir alguna duda respecto a su calidad, no podrá considerarse apto para un nuevo despacho o uso. Todas las acciones efectuadas serán registradas apropiadamente.

17. TRATAMIENTO DE DESECHOS

- 17.1 Se adoptarán las medidas necesarias para la clasificación, segregación, almacenamiento, tratamiento adecuado y disposición final de los desechos.
- 17.2 Se establecerán y mantendrán procedimientos actualizados y registros apropiados que aseguren que todos los pasos en el tratamiento de los desechos y residuales generados durante la fabricación sean realizados adecuadamente.
- 17.3 Los depósitos de los desechos se mantendrán cerrados y se lavarán diariamente si fuera necesario.
- 17.4 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.

18. SEGURIDAD INTEGRAL

- 18.1 El fabricante establecerá o adoptará aspectos del Reglamento de Seguridad Integral basado en los principios generales de esta disciplina y en su aplicación a las características propias de cada entidad.
- 18.2 El fabricante designará un responsable de la Seguridad Integral, el cual se ocupará de hacer cumplir lo establecido en el Reglamento correspondiente que sea aprobado.
- 18.3 El fabricante dispondrá de los procedimientos, medios de protección adecuados y los recursos necesarios para garantizar la seguridad de los trabajadores y el cumplimiento del Reglamento de Seguridad Integral.
- 18.4 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.
- 18.5 Cada fabricante contará con un sistema de control de vectores, contando con un procedimiento para el control de roedores y plagas. Se verificará la periodicidad con que es realizado este control.

19. BIBLIOGRAFÍA

- 19.1 WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices for Herbal Medicines. 2007.
- 19.2 Guidance for Industry Botanical Drug Products. U.S. Department of Health and Human Services.F.D.A. June 2004
- 19.3 Estrategia de la O.M.S. sobre Medicina Tradicional. 2002-2005
- 19.4 Annex 4. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 908, 2003.
- 19.5 Título VIII. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS. Resolução - RDC nº 17, de 17 de abril de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. 2010.

- 19.6 Good Manufacturing Practices Guidelines. Document Natural Health Products Directorate. Health Canada, 2006.
- 19.7 Annex 7. Manufacture of herbal medicinal products. PE 009-9 Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. 2009.
- 19.8 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. The rules governing medicinal products in the European Union. European Commission. 1998 Edition.
- 19.9 Regulación No. 37-2012 "Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos". CECMED. 2012.
- 19.10 21 Code of Federal Regulations Part 210 - -Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General and Part 211- Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. FDA.
- 19.11 Annex 2 Good manufacturing practices: requirement for the sampling of starting materials (amendment). World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 929, 2005.
- 19.12 Guía de Buenas Prácticas de Recolección y Manufactura de Plantas Medicinales. Proyecto de Asistencia Sanitaria de Base con Remedios a partir de plantas medicinales en las provincias de Santa Fé, Misiones y Buenos Aires. Argentina 2005.
- 19.13 Medicamentos esenciales y tecnología. Reunión Regional para la Armonización de Registro de Productos Fitoterapéuticos. OPS. 2000.