

INSTRUCTIVO EXTERNO

***REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA
OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN,
INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y
MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS
PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE
MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.***

Versión [1.0]

**Coordinación General Técnica de Certificaciones
Dirección Técnica de Buenas Prácticas y Permisos
Febrero, 2024**

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 3 de 23	

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Descripción	Fecha de Actualización
1	Emisión de Original conforme a la Resolución ARCSA-DE-2023-012-AKRG a través de la cual se emite la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de notificación sanitaria de productos o medicamentos homeopáticos, y de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos homeopáticos.	Febrero/2024

BORRADOR

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 4 de 23	

CONTENIDO

1. OBJETIVO DEL INSTRUCTIVO	5
2. CONSIDERACIONES GENERALES	5
3. GLOSARIO DE TÉRMINOS	8
4. INSTRUCCIONES	11
5. ANEXOS	22

BORRADOR

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 5 de 23	

1. OBJETIVO DEL INSTRUCTIVO

Orientar al Usuario externo de forma detallada, clara y precisa sobre los requisitos y lineamientos necesarios para la obtención, renovación, ampliación, inclusión de formas farmacéuticas y modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para los Laboratorios Farmacéuticos nacionales que fabriquen, maquilen, acondicionen, almacenen, distribuyen y transporten los productos o medicamentos homeopáticos.

2. CONSIDERACIONES GENERALES

- 2.1. Todos los laboratorios farmacéuticos de medicamentos homeopáticos nacionales, previo al inicio de las actividades de fabricación o acondicionamiento, deben obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), así como el permiso de funcionamiento otorgados por la ARCSA.
- 2.2. Los laboratorios farmacéuticos de medicamentos homeopáticos nacionales que se instalen por primera vez, deben obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, previo a la obtención del permiso de funcionamiento; para lo cual deben recopilar, con un tiempo mínimo de seis meses, los registros y demás documentación que evidencien la implementación de las normas de calidad durante el proceso de fabricación de los lotes pilotos. Durante el tiempo previo a la obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, el establecimiento no debe comercializar los productos fabricados en la empresa.
- 2.3. La Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura tiene alcance en cuanto a la fabricación, maquila, acondicionamiento, almacenamiento, distribución y transporte que se realice a través de los laboratorios farmacéuticos de medicamentos homeopáticos. El almacenamiento, distribución y/o transporte, propio o tercerizado utilizado para los productos terminados que serán comercializados por la empresa, debe ser auditado dentro del alcance de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.
 - En caso de que el transporte tercerizado haya sido previamente auditado en el alcance de la certificación de Buenas Prácticas de otro establecimiento farmacéutico, se debe presentar el contrato de prestación de servicios vigente. El contrato debe contener la siguiente información:
 - a. Especificación del servicio contratado o subcontratado (almacenamiento, distribución y/o transporte);
 - b. Tiempo de contratación de la prestación de servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte, mismo que la ARCSA considerará como tiempo de vigencia de la notificación; y,

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 6 de 23	

- c. Dirección y número de los establecimientos partícipes del contrato
- Para el caso, en que la prestación de servicio se establezca entre dos (2) establecimientos con el mismo RUC, se debe ingresar una carta que mencione el vínculo, las direcciones y números de los establecimientos, firmada por el representante legal o apoderado. La vigencia de la notificación será la misma del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura otorgado.
 - Para los contratos que declaren tiempo de vigencia indefinido, se los considerará con el mismo tiempo de vigencia del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura otorgado por la ARCSA.
- 2.4. El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura tendrá una vigencia de tres (3) años a partir de la fecha de su emisión y será renovado por periodos iguales. Si durante la vigencia del certificado de BPM, el laboratorio farmacéutico de medicamentos homeopáticos, realiza alguna ampliación o modificación, se mantendrá la vigencia inicial del mismo.
- 2.5. Toda la información que se presente a la ARCSA, para el proceso de Certificación de BPM y durante las auditorías, será de uso confidencial y estrictamente para los fines previstos.
- 2.6. Los laboratorios farmacéuticos deben contar con un jefe de producción, un jefe de control de calidad y un director técnico; mismos que deben ser profesionales Químicos Farmacéuticos o Bioquímicos Farmacéuticos
- 2.7. El propietario, representante legal o su delegado debe estar presente durante la apertura de la auditoría para la certificación de BPM.
- 2.8. El director técnico del laboratorio farmacéutico, debe acompañar al comité auditor durante todo el proceso de auditoría
- 2.9. Si durante la auditoría de certificación de BPM las áreas de producción a certificar no están en funcionamiento, al menos con la fabricación de lotes piloto, se cancelará la auditoría.
- 2.10. Durante el proceso de auditoría el laboratorio fabricante debe permitir el acceso al establecimiento y prestar todas las facilidades e insumos necesarios al comité auditor, con la finalidad de efectuar adecuadamente y de forma ágil todo el proceso. La ARCSA podrá utilizar evidencias fotográficas y audiovisuales durante la auditoría para verificar el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 7 de 23	

- 2.11. Si durante el proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, sea por primera vez, renovación o ampliación, el laboratorio farmacéutico a auditar no presta las facilidades para el acceso, inspección o culminación de la auditoría al establecimiento, incluyendo la firma del acta de inspección, la ARCSA cancelará el proceso de certificación solicitado. El propietario, representante legal o su delegado debe iniciar nuevamente el proceso de certificación, realizando un nuevo pago del importe a la tasa correspondiente. La ARCSA suspenderá el certificado de BPM y las notificaciones sanitarias contempladas dentro de la certificación.
- 2.12. Toda inclusión, ampliación o modificación al Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, debe ser autorizada por la ARCSA.
- 2.13. Las modificaciones o ampliaciones de transporte e inclusión de formas farmacéuticas en un área certificada, no tendrán costo.
- 2.14. Cuando exista "no cumplimiento" en las Buenas Prácticas de Manufactura, la ARCSA podrá suspender total o parcialmente la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, así como las Notificaciones Sanitarias de todos los productos que se encuentren en el alcance del área suspendida o cancelada.
- 2.15. En el caso que durante la auditoría de renovación, ampliación o modificación del certificado de BPM se encuentre un "no cumplimiento" que afecte directamente la calidad del producto, se suspenderá la certificación de BPM.
- 2.16. Si los "no cumplimientos" no afectan directamente la calidad del producto, el regulado podrá solicitar hasta dos re-inspecciones consecutivas, en caso de no solventar los no cumplimientos se suspenderá la certificación de BPM.
- 2.17. La ARCSA realizará auditorías de seguimiento, al menos una vez por año, con la finalidad de verificar el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura y las condiciones bajo las cuales se otorgó la certificación.
Si durante una auditoría de seguimiento se encuentra un "no cumplimiento" que afecte directamente la calidad del producto, la ARCSA iniciará el debido proceso administrativo sancionatorio para la suspensión total o parcial de la certificación de BPM, de conformidad con la Ley Orgánica de Salud y demás normativa aplicable. Si el "no cumplimiento" no afecta directamente la calidad del producto, el regulado podrá solicitar hasta dos reinspecciones consecutivas, en caso de no solventar los no cumplimientos, la ARCSA iniciará el debido proceso administrativo sancionatorio para la suspensión total o parcial de la certificación de BPM, de conformidad con la Ley Orgánica de Salud y demás normativa aplicable.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 8 de 23	

2.18. Las auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura se realizarán con los siguientes fines: Obtención de la Certificación de BPM, por primera vez; b. Renovación de la Certificación de BPM; c. Por motivos de seguimiento y control; d. Ampliación de áreas específicas o transporte; e. Por inclusión de formas farmacéuticas; f. Por alertas sanitarias; g. Por denuncias; h. Por pedido de la Autoridad Sanitaria Nacional.

2.19. La Dirección Técnica de Buenas Prácticas y Permisos, o quien ejerza sus competencias, publicará cada quince (15) días en la página web de la Agencia la base de datos actualizada de los laboratorios farmacéuticos nacionales certificados por la ARCSA.

2.20. El presente instructivo se encuentra realizado en base a la Resolución ARCSA-DE-2023-012-AKRG, mediante el cual expide la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de notificación sanitaria de productos o medicamentos homeopáticos, y de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos de medicamentos homeopáticos, publicado en Registro Oficial 330 de 13 de junio de 2023.

3. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Para la aplicación del presente instructivo, se entenderá por:

Agencia o ARCSA.- Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

Auditoría.- Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de verificar el grado de cumplimiento del Sistema de Gestión de Calidad de Buenas Prácticas de Manufactura.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). – Es aquella parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos son consistentemente producidos y controlados según los estándares de calidad apropiados para su uso previsto y como lo requiere la autorización de comercialización. Las BPM apuntan principalmente a disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica.

Para fines de este instructivo se utilizará indistintamente los términos "Buenas Prácticas de Manufactura" o "Buenas Prácticas de Fabricación".

Comité auditor de BPM.- Conjunto de personas capacitadas designadas para llevar a cabo una auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura.

Control de medicamentos homeopáticos posnotificación.- Es el conjunto de actividades técnicas y sanitarias que deben realizarse en todas las etapas desde la producción hasta la utilización de los

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 9 de 23	

medicamentos homeopáticos, verificando que los establecimientos que los producen, almacenan, distribuyen, importan, exportan, comercializan y expenden cumplen con los requisitos técnicos y legales establecidos en la normativa vigente, con el fin de precautelar que los medicamentos homeopáticos mantengan las condiciones de calidad, seguridad y eficacia en base a las cuales la autoridad sanitaria nacional le otorgó el certificado sanitario.

Director técnico.- Es el profesional que asegura que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado para su liberación en conformidad con las leyes y reglamentaciones vigentes en el país. En el Ecuador el Director Técnico debe ser Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico.

Fabricación.- Proceso en el que determinados recursos (materias primas, mano de obra, energía, capital) se transforman para obtener un producto.

Fabricante.- Persona natural o jurídica nacional o extranjera reconocida y documentada por las autoridades sanitarias del país de origen, a la que en virtud de la legislación vigente en el país, se le ha otorgado la autorización para la fabricación y acondicionamiento del producto o medicamento homeopático.

Forma Farmacéutica.- Es la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento, es la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración.

Inspección.- Acción mediante el cual se observa las deficiencias que existen respecto al cumplimiento de la normativa legal, con la finalidad de asegurar el proceso.

Laboratorios farmacéuticos de medicamentos homeopáticos.- Son establecimientos farmacéuticos autorizados para fabricar o fraccionar medicamentos homeopáticos en cantidades industriales para su distribución y comercialización. Deberán fabricar exclusivamente medicamentos homeopáticos y cumplir con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura; y contar con la responsabilidad técnica de un profesional Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico, debidamente registrado en el Ministerio de Salud y en la ARCSA de conformidad a lo establecido en la Ley Orgánica de Salud, para la obtención del permiso de funcionamiento.

Lote piloto.- Un lote de producto fabricado por un procedimiento totalmente representativo y que simula que se aplicará a un lote completo a escala de producción. Por ejemplo, para las formas de dosificación oral sólidas, una escala piloto generalmente es, como mínimo, una décima parte de una escala de producción completa o 100000 tabletas o cápsulas, la que sea mayor, salvo que se justifique lo contrario.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 10 de 23	

Medicamento homeopático.- Es el preparado farmacéutico obtenido por técnicas homeopáticas, conforme a las reglas descritas en las farmacopeas oficiales aceptadas en el país, con el objeto de prevenir la enfermedad, aliviar, curar, tratar y rehabilitar a un paciente. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Deben ser prescritos por profesionales autorizados para el efecto y dispensados o expendidos en lugares autorizados para el efecto.

Se reconocen como oficiales en el país, las farmacopeas homeopáticas de España, Francia, Alemania, Inglaterra, Estados Unidos, México, Italia, Brasil, India y otras que fueren aceptadas como tales por la Autoridad Sanitaria Nacional.

Para fines de esta normativa se utilizará indistintamente los términos "medicamento homeopático" o "producto homeopático".

Permiso de funcionamiento.- Es el documento otorgado por la autoridad sanitaria nacional a los establecimientos sujetos a control y vigilancia sanitaria que cumple con todos los requisitos para su funcionamiento, establecidos en los reglamentos correspondientes.

Plazo.- Se entenderá por plazo a los días calendario, es decir se contará todos los días de la semana incluidos sábados, domingos y feriados.

Producción.- Todas las operaciones involucradas en la preparación de productos farmacéuticos, desde la recepción de materiales, hasta el procesamiento, envase, empaque y re empaque, etiquetado y re etiquetado, hasta la obtención del producto terminado.

Producto a granel.- Cualquier producto que ha completado todas las etapas de proceso de fabricación, antes de su acondicionamiento primario.

Producto intermedio.- Producto parcialmente procesado, que debe someterse a otros procesos antes de convertirse en producto a granel.

Producto semielaborado.- Producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

Producto terminado.- Un producto que ha sido sometido a todas las etapas de fabricación, incluido el envasado en su envase final y etiquetado.

Regulado.- Persona natural o jurídica a la cual aplica la presente regulación y tiene la responsabilidad de cumplir con lo establecido por la Autoridad Reguladora.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 11 de 23	

Renovación del Certificado de BPM.- Es el procedimiento mediante el cual, se actualiza el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, siempre y cuando se cumplan las condiciones establecidas en la presente normativa.

Término.- Se entenderá por término a los días hábiles o laborables.

4. INSTRUCCIONES

4.1. OBTENCIÓN, RENOVACIÓN Y AMPLIACIÓN DE ÁREAS DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

4.1.1. REQUISITOS

Para solicitar la obtención, renovación y ampliación de áreas de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, el representante legal o delegado del Laboratorio farmacéutico de medicamentos homeopáticos nacionales, previo al inicio de las actividades de fabricación, maquila, acondicionamiento, almacenamiento, distribución y transporte de los productos homeopáticos, debe ingresar a través del sistema de gestión documental Quipux o el sistema que se implemente para el efecto, los siguientes documentos:

- a. Formulario de solicitud, dirigida a la Dirección Técnica de Buenas Prácticas y Permisos, suscrita por el representante legal y el Director Técnico del establecimiento. (*Ver Anexo 2*);
- b. Guía de verificación de Buenas prácticas de Manufactura para productos homeopáticos, declarando de manera expresa su veracidad con firma del director técnico del establecimiento (*Ver Anexo 3*);
- c. Croquis, mapa o ubicación georeferenciada del establecimiento;
- d. Lista de productos que fabrica la empresa, incluyendo los fabricados o maquilados a terceros (cuando aplique) (*Ver Anexo 4*);
- e. Organigrama General del laboratorio farmacéutico;
- f. Categorización vigente por el Ministerio de Producción, Comercio Exterior e Inversiones y Pesca, o quien ejerza sus competencias;
- g. Contrato con el Director Técnico, debidamente registrado en el Ministerio de Trabajo, o quien ejerce sus competencias, cuando corresponda;
- h. Archivo Maestro del laboratorio farmacéutico (*Ver Anexo 5*);
- i. Plan Maestro de validación, con la firma del director técnico del laboratorio farmacéutico, que deberá contener los registros recopilados de al menos seis meses, (en el caso de ser un proceso de obtención o si el establecimiento está incluyendo una nueva línea). El plan maestro de validación debe reflejar los elementos claves del programa de validación. Éste debe ser conciso y claro, además contener al menos lo siguiente:
 - Una política de validación (que incluya el compromiso de mantener el estado de validación continua).

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 12 de 23	

- Estructura organizacional de las actividades de validación.
 - Resumen de las instalaciones, sistemas, equipos y procesos validados y a ser validados.
 - Formato de documentación (ej. Formato de protocolo e informe) Planificación y calendarización, indicando el tiempo en el cual se va a realizar la revalidación.
 - Control de cambios o historial de modificaciones.
 - Referencias a documentos existentes
- j. Lista de vehículos propios o tercerizados destinados para el transporte de los productos, detallando las especificaciones del vehículo, el número de placa correspondiente y número de container, y condiciones de almacenamiento (*Ver anexo 6*);
- k. En el caso de subcontratación o tercerización del transporte, almacenamiento y/o distribución se incluirá además de los requisitos anteriormente mencionados, el respectivo Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte de la empresa subcontratada y el contrato con la empresa que debe estar suscrito con firma electrónica; o en su defecto debe estar debidamente legalizado ante notario público. El contrato con firma electrónica (documento electrónico verificable) debe ser remitido en formato pdf mediante los sistemas electrónicos que la ARCSA designe para el efecto; por su parte, el contrato legalizado ante notario público por obligación deberá ser presentado en las oficinas de la ARCSA; y, el cual debe establecer:
1. Los servicios de almacenamiento, distribución, transporte e/o marcaje, objetos del contrato, según corresponda;
 2. Dirección y número de los establecimientos partícipes del contrato;
 3. Tiempo de contratación de la prestación de servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte, mismo que la ARCSA considerará como tiempo de vigencia de la notificación, en caso que el o los contratos declaren tiempo de vigencia indefinido, la ARCSA lo considerará vigente hasta la vigencia del Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte de la empresa contratada.

NOTA 1: Para el caso, en que la prestación de servicio se establezca entre dos (2) establecimientos con el mismo RUC, se debe ingresar una carta que mencione el vínculo, las direcciones y números de los establecimientos, firmada por el representante legal o apoderado. La vigencia de la notificación será la misma del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura otorgado.

Para los contratos que declaren tiempo de vigencia indefinido, se los considerará con el mismo tiempo de vigencia del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura otorgado por la ARCSA. En el caso de una ampliación de áreas o renovación de la certificación de BPM se debe presentar los documentos anteriormente descritos debidamente actualizados

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 13 de 23	

4.1.2. PROCEDIMIENTO

- a. El propietario, representante legal o su delegado, debe ingresar los requisitos detallados en el ítem 4.1.1.
Si los documentos se encuentran firmados electrónicamente, los mismos deben ser remitidos a través del Sistema de Gestión Documental – QUIPUX mediante formato pdf para el proceso de verificación o validación de la firma electrónica. En caso de no contar con Quipux, puede solicitar la creación del mismo a través de correo electrónico o remitir la documentación en CD.
Si los documentos se encuentran con firmas manuscritas, deben ser presentados en las instalaciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (coordinaciones zonales o planta central).
- b. La ARCSA revisará en el término de diez (10) días que toda la información y documentación esté completa y correcta, en caso que se encuentre incorrecta o incompleta la documentación, la ARCSA devolverá el trámite a través del Sistema de Gestión Documental – QUIPUX, para que rectifique todas las observaciones realizadas en el término de ocho (8) días, para lo cual, tendrá máximo dos subsanaciones, cada una con el término de ocho (8) días; posterior a este término si la documentación o información continua incorrecta o incompleta se cancelará automáticamente el trámite, indicando las causas de la cancelación; una vez que la información y documentación esté completa y correcta se generará la orden de pago por Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.
- c. En el término de diez (10) días el regulado debe realizar el pago correspondiente y enviar el respectivo comprobante de pago y orden de pago a la Agencia, al correo arcsa.facturacion@controlsanitario.gob.ec, para la respectiva validación del pago y emisión de la factura, caso contrario se dará por cancelado el proceso. El pago del importe respectivo deberá realizarse en efectivo o por transferencia bancaria a nombre de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, en la Cuenta Corriente Banco Pacífico N° 7693184; una vez validado el pago, la ARCSA remitirá a la Coordinación zonal, toda la información y documentación para que conforme la planificación se realice la auditoría. La ARCSA comunicará al Representante Legal en el término mínimo de tres (3) días previo a la auditoría, el personal que conformará el comité auditor de Buenas Prácticas de Manufactura y la fecha en la que se ejecutará dicha auditoría. Cuando el caso lo amerite, podrán participar expertos técnicos externos con voz y no con voto, profesionales especializados en áreas como: microbiología, biotecnología, biología, gestión ambiental, sistemas de aire, medicina homeopática, Buenas Prácticas de Manufactura de productos o medicamentos homeopáticos, entre otros. En caso de ser necesario podrá participar personal de la ARCSA en calidad de observadores.
- d. En el día de la auditoría el Director Técnico del establecimiento auditado, debe acompañar al comité auditor durante todo el proceso de auditoría. El representante

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 14 de 23	

legal o su delegado debe coordinar que el transporte propio o tercerizado (cuando la empresa a la que pertenece no cuente con certificación) que se incluya en el alcance de la certificación, se encuentre en las instalaciones para que pueda ser inspeccionado en las fechas establecidas para la auditoría; y debe contar con el documento de Buenas Prácticas, conforme lo establecido por la Autoridad Competente.

- e. El representante legal o su delegado debe permitir el acceso al establecimiento y prestar todas las facilidades e insumos necesarios al comité auditor, con la finalidad de efectuar adecuadamente y de forma ágil todo el proceso. En caso de no permitir el acceso al establecimiento se considerará como una "No conformidad". Si durante la auditoría se encuentran uno o más "no cumplimientos" se pondrá en conocimiento al representante legal o su delegado, y Director Técnico del establecimiento a través del acta, que detallará el plazo (dependerá del grado de criticidad del no cumplimiento) para subsanar las no conformidades generadas durante el proceso de inspección; tiempo que no superará los 6 meses, contados a partir de la fecha de terminación de la auditoría.
- f. El regulado debe ingresar el formulario de solicitud para la primera re-inspección previo al vencimiento del plazo detallado en el acta de inspección, sin adjuntar ningún otro requisito, siempre y cuando el establecimiento mantenga las mismas condiciones declaradas en el formulario de solicitud inicial. Cuando se hayan realizado cambios en la información o en el establecimiento, el regulado ingresará la solicitud de re-inspección con toda la información actualizada.
- g. El regulado podrá solicitar a la ARCSA, por única vez, una prórroga para la re-inspección de un plazo máximo de tres (3) meses, siempre y cuando esté debidamente justificada; dicha solicitud se debe realizar previo al vencimiento del plazo establecido en el acta de inspección, en caso que no ingrese la solicitud de re-inspección o la solicitud de prórroga en el plazo indicado, se dará por terminado el proceso debiendo iniciar nuevamente el proceso de certificación, incluyendo el pago del importe a la tasa correspondiente. Si la evaluación de la primera re-inspección señala que el establecimiento ha cumplido parcialmente con los requisitos técnicos, la ARCSA podrá otorgar un nuevo y último plazo para la segunda re-inspección no mayor al inicialmente concedido. Se realizarán un máximo de dos (2) re-inspecciones, durante todo el proceso de Certificación de BPM. En el caso que el laboratorio farmacéutico, no salve la auditoría de certificación en las dos re-inspecciones consecuencias en el plazo establecido, no se otorgará la certificación BPM, y el regulado debe iniciar nuevamente el proceso de certificación, incluyendo el pago del importe a la tasa correspondiente.
- h. Culminada la auditoría, el comité auditor realizará el informe de acuerdo a los hallazgos, así como los plazos para corregir los "no cumplimientos", en caso de existir. El representante legal del establecimiento recibirá en el término de quince (15) días, el informe de la auditoría.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 15 de 23	

NOTA 2: Cuando se cancele el proceso de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura el importe por concepto de certificación no será devuelto, de conformidad con la Disposición General Décima de la Resolución ARCSA-DE-2023-012-AKRG.

NOTA 3: El proceso de renovación BPM, se realizará conforme lo descrito en los apartados 4.1.1 y 4.1.2, el regulado debe presentar la solicitud de renovación de certificación de BPM, dentro del plazo de seis (6) meses previos a la fecha de vencimiento del certificado. El certificado emitido por proceso de renovación tendrá una vigencia por un período igual al otorgado por primera vez.

4.2. INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS A UN ÁREA DE PRODUCCIÓN CERTIFICADA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

4.2.1. REQUISITOS

Para solicitar la inclusión de formas farmacéuticas en áreas de producción que ya se encuentren certificadas en Buenas Prácticas de Manufactura para los laboratorios farmacéuticos de medicamentos homeopáticos instalados en la República del Ecuador que fabriquen, maquilen, acondicionen, almacenen, distribuyan y transporten los productos objetos de este instructivo, como producto terminado, semielaborado o acondicionado, en empaque primario o secundario, debe ingresar a través del sistema de gestión documental Quipux o el sistema que se implemente para el efecto, los siguientes documentos:

- Formulario de solicitud dirigido a la/el Director/a Técnico/a de Buenas Prácticas y Permisos, suscrita por el representante legal y el director técnico del establecimiento, señalando el motivo de la solicitud (**Ver Anexo 2**);
- Listado de productos de las formas farmacéuticas a incluir que elabora la empresa, (**Ver Anexo 4**);
- Diagrama de flujo del proceso de producción de las formas farmacéuticas a incluir en el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura;
- Plan maestro de validación actualizado, que deberá contener los registros recopilados de al menos seis meses y
- Estudio de estabilidad (mínimo 6 meses), de al menos tres (3) lotes pilotos de la forma farmacéutica a incluir.

4.2.2. PROCEDIMIENTO

- El propietario, representante legal o su delegado, debe ingresar los requisitos detallados en el ítem 4.2.1.
Si los documentos se encuentran firmados electrónicamente, los mismos deben ser remitidos a través del Sistema de Gestión Documental – QUIPUX, en formato pdf

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 16 de 23	

para la verificación o validación de la firma electrónica. En caso de no contar con Quipux, puede solicitar la creación del mismo a través de correo electrónico o remitir la documentación en CD.

Si los documentos se encuentran con firmas manuscritas, deben ser presentados en las instalaciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (coordinaciones zonales o planta central).

- b. La ARCSA revisará en un término de diez (10) días que toda la información y documentación esté completa y correcta, en caso que se encuentre incorrecta o incompleta la documentación, la ARCSA devolverá el trámite a través del Sistema de Gestión Documental – QUIPUX, para que rectifique todas las observaciones realizadas en un término de ocho (8) días, para lo cual, tendrá máximo dos subsanaciones, cada una con el término de ocho (8) días que posterior a este término si la documentación o información continua incorrecta o incompleta se cancelará el trámite, indicando las causas de la cancelación; una vez que la información y documentación esté completa y correcta la ARCSA remitirá a la Coordinación Zonal para que se efectúa la auditoría;
- c. El delegado recibirá por parte de la ARCSA en el término mínimo de tres (3) días previo a la auditoría la información del personal que conformará el comité auditor y la fecha en la que se ejecutará dicha auditoría;
- d. Culminada la auditoría, el comité auditor realizará el informe respectivo, en el cual se indicará las observaciones encontradas en caso de existir, el representante legal del establecimiento recibirá en el término de quince (15) días, el informe de la auditoría.
- e. En el caso de no existir observaciones, el certificado de BPM actualizado será remitido al representante legal.

NOTA 4: En los casos de auditorías de verificación de inclusión de formas farmacéuticas en un área certificada; no se debe cancelar el derecho por servicio.

NOTA 5: El proceso de inclusión de formas farmacéuticas de un área certificado, no incluye el proceso de re-inspección.

4.3. AMPLIACIÓN O MODIFICACIÓN DE TRANSPORTE EN EL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

4.3.1. REQUISITOS

Para solicitar ampliación de transporte propio o tercerizado al alcance de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para los laboratorios farmacéuticos de medicamentos homeopáticos,

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 17 de 23	

debe ingresar a través del sistema de gestión documental Quipux o el sistema que se implemente para el efecto, los siguientes documentos:

- a. Formulario de solicitud de BPM dirigido a la/el Director/a Técnico/a de Buenas Prácticas y Permisos, señalando el motivo de la solicitud (*ver Anexo 2*);
 - b. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura de productos o medicamentos homeopáticos, (únicamente llenada la sección referente al transporte) (*ver Anexo 3*);
 - c. Lista actualizada de los productos homeopáticos que se fabrican en el establecimiento (*Ver Anexo 4*);
- En el caso de ampliación o inclusión del almacenamiento, distribución y/o transporte por subcontratación o tercerización, con una empresa certificada se deberá presentar el formulario de solicitud, la lista actualizada de vehículos tercerizados destinados para el transporte de los medicamentos homeopáticos del laboratorio (*Ver Anexo 6*) y el contrato con la empresa certificada en Buenas Prácticas, el cual debe establecer:
1. Los servicios de almacenamiento, distribución, transporte e/o marcaje, objetos del contrato, según corresponda;
 2. Dirección y número de los establecimientos partícipes del contrato;
 3. Tiempo de contratación de la prestación de servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte, mismo que la ARCSA considerará como tiempo de vigencia de la notificación, en caso que el o los contratos declaren tiempo de vigencia indefinido, la ARCSA lo considerará vigente hasta la vigencia del Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte de la empresa contratada.

NOTA 6: Para los contratos que declaren tiempo de vigencia indefinido, se los considerará con el mismo tiempo de vigencia del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura otorgado por la ARCSA.

- En el caso de cambio de operador logístico para el almacenamiento, distribución y/o transporte, se deberá presentar una solicitud por sistema documental Quipux o sistema que implemente la ARCSA para el efecto, la lista de productos que posee el establecimiento (*Ver Anexo 4*) y el contrato de prestación de servicios vigente con el establecimiento certificado, el cual debe establecer:
1. Los servicios de almacenamiento, distribución, transporte e/o marcaje, objetos del contrato, según corresponda;
 2. Dirección y número de los establecimientos partícipes del contrato;
 3. Tiempo de contratación de la prestación de servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte, mismo que la ARCSA considerará como tiempo de vigencia de la notificación, en caso que el o los contratos declaren tiempo de

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 18 de 23	

vigencia indefinido, la ARCSA lo considerará vigente hasta la vigencia del Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte de la empresa contratada.

- En caso de cambio de nomenclatura de la placa vehicular, ingresar el documento emitido por la autoridad competente además de la justificación de la modificación (cuando aplique para modificación de transporte);

4.3.2. PROCEDIMIENTO

- a. El propietario, representante legal o su delegado, debe ingresar los requisitos detallados en el ítem 4.3.1.
Si los documentos se encuentran firmados electrónicamente, los mismos deben ser remitidos a través del Sistema de Gestión Documental – QUIPUX. En caso de no contar con Quipux, puede solicitar la creación del mismo a través de correo electrónico o remitir la documentación en CD.
Si los documentos se encuentran con firmas manuscritas, deben ser presentados en las instalaciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (coordinaciones zonales o planta central).
- b. Una vez revisada la documentación en el término de diez (10) días por parte de ARCSA, en caso que la información o documentación se encuentre incorrecta o incompleta, el regulado debe rectificar todas las observaciones en un término de ocho (8) días, tendrá máximo dos subsanaciones, cada una con el término de ocho (8) días; si la documentación o información se presenta incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, y se le indicará las causas de la cancelación, sin embargo, en caso de que los documentos se encuentren completos y correctos, la ARCSA remitirá a la Coordinación Zonal para que se efectúa la auditoría;
- c. El representante legal o su delegado recibirá por parte de la ARCSA en el término mínimo de tres (3) días previo a la auditoría la información del personal que conformará el comité auditor y la fecha en la que se ejecutará dicha auditoría;
- f. Culminada la auditoría, el comité auditor realizará el informe respectivo, en el cual se indicará las observaciones encontradas en caso de existir, el representante legal del establecimiento recibirá en el término de quince (15) días, el informe de la auditoría.
- g. En el caso de no existir observaciones, el certificado de BPM actualizado será remitido al representante legal.

NOTA 7: En los casos de auditorías de verificación de ampliación del transporte propio o tercerizado; no se debe cancelar el derecho por servicio.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 19 de 23	

NOTA 8: La ampliación de transporte no presenta re-inspecciones, si en la auditoría presenta “no cumplimientos”, el establecimiento debe realizar nuevamente el proceso.

4.4. MODIFICACIONES EN EL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

4.4.1. REQUISITOS

Dependiendo el tipo de modificación a realizar a la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura se deberán presentar los siguientes requisitos:

a. Cambio de RUC del establecimiento/cambio de razón social (denominación) del laboratorio fabricante

Como documentos de sustento, si es por cambio entre personas naturales y jurídicas, debe adjuntar los dos (2) RUC, el anterior y el actual, los mismos que serán verificados en línea. Si es por compra/venta o cesión de derechos, debe presentarse el documento de compra/venta o de herencia debidamente legalizada y el nuevo RUC completo.

b. Cambio de responsable técnico

Permiso de funcionamiento actualizado, el cual será verificado en línea que evidencia el cambio del nuevo responsable técnico.

c. Cambio de director técnico

Contrato con el Director Técnico, debidamente registrado en el Ministerio de Trabajo, o quien ejerce sus competencias.

d. Cambio de representante legal

Permiso de funcionamiento actualizado, el cual será verificado en línea y nombramiento con la debida inscripción en el Registro Mercantil.

e. Cambio de nomenclatura, de la dirección del laboratorio fabricante, pero se siguen manteniendo las mismas instalaciones

Los documentos de sustento que deben presentar son el registro de patente municipal anterior, el registro de patente municipal actual y el documento de actualización otorgado por la autoridad competente, el RUC anterior y el actual, los mismos que serán verificados en línea.

f. Desistimiento o eliminación de áreas de producción, líneas certificadas o vehículos

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 20 de 23	

Como documento de respaldo se debe presentar una carta firmada por el representante legal en el cual se indique claramente el desistimiento o eliminación del área de producción, línea certificada o vehículo.

g. Cambios de equipos.

Como documentos de respaldo se debe presentar el cronograma de calificación de equipos actualizados, cronograma de validación de limpieza, cronograma de validación de procesos actualizado y la calificación de la instalación.

h. Notificación de contratación o tercerización de servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte

- Debe ingresar el formulario de solicitud (no fue remitido para revisión o indicar si se utilizará el Certificado de BPADT);
- El contrato de prestación de servicios vigente con el establecimiento certificado, el cual debe establecer:
 1. Los servicios de almacenamiento, distribución, transporte e/o marcaje, objetos del contrato, según corresponda;
 2. Dirección y número de los establecimientos partícipes del contrato;
 3. Tiempo de contratación de la prestación de servicios de almacenamiento, distribución y/o transporte, mismo que la ARCSA considerará como tiempo de vigencia de la notificación, en caso que el o los contratos declaren tiempo de vigencia indefinido, la ARCSA lo considerará vigente hasta la vigencia del Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte de la empresa contratada.

Nota 9: El contrato debe estar suscrito con firma electrónica; o en su defecto debe estar debidamente legalizado ante notario público. El contrato con firma electrónica (documento electrónico verificable) debe ser remitido en formato pdf mediante los sistemas electrónicos que la ARCSA designe para el efecto; por su parte, el contrato legalizado ante notario público por obligación deberá ser presentado en las oficinas de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA.

i. Cambio del sistema de aire

Como documentos de respaldo se debe presentar la calificación del sistema de aire, calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación del desempeño (PQ).

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 21 de 23	

j. Cambio del sistema de agua.

Se debe presentar la calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y validación del sistema de agua Fase I y fase II conforme las directrices establecidas en los Informes Técnicos de la OMS.

4.4.2. PROCEDIMIENTO

- a. El propietario, representante legal o su delegado, debe ingresar los requisitos detallados en el ítem 4.4.1.
Si los documentos se encuentran firmados electrónicamente, los mismos deben ser remitidos a través del Sistema de Gestión Documental – QUIPUX. En caso de no contar con Quipux, puede solicitar la creación del mismo a través de correo electrónico o remitir la documentación en CD.
Si los documentos se encuentran con firmas manuscritas, deben ser presentados en las instalaciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (coordinaciones zonales o planta central);
- b. Una vez revisada la documentación en el término de diez (10) días por parte de la ARCSA, en caso que la información o documentación se encuentre incorrecta o incompleta, el regulado debe rectificar todas las observaciones en un término de ocho (8) días, tendrá máximo dos subsanaciones, cada una con el término de ocho (8) días; si la documentación o información se presenta incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, y se le indicará las causas de la cancelación;
- c. Una vez que la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA actualizará la información en el certificado de BPM, cuando corresponda, el cual será remitido al representante legal.
- d. La Agencia verificará las modificaciones realizadas a través de inspecciones de seguimiento.

NOTA 10: Toda modificación, debe ser notificada a la ARCSA, posterior a su implementación.

4.5. CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

4.5.1. REQUISITOS

El usuario puede solicitar la cancelación voluntaria de su certificado de BPM homeopáticos, siempre y cuando no haya notificaciones sanitarias de medicamentos homeopáticos vigentes que sean fabricados o acondicionados por el establecimiento del cual se solicita la cancelación. Asimismo, el establecimiento no deberá prestar servicios de maquila, almacenamiento, distribución y/o transporte a terceros.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 22 de 23	

- a. Carta firmada por el representante legal, indicando su deseo de cancelar voluntariamente el certificado de BPM. La carta debe estar suscrita con firma electrónica; o en su defecto debe estar debidamente legalizado ante notario público. La carta con firma electrónica (documento electrónico verificable) debe ser remitido en formato pdf mediante los sistemas electrónicos que la ARCSA designe para el efecto; por su parte, la carta legalizada ante notario público por obligación deberá ser presentado en las oficinas de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA.
- b. Nombramiento del representante legal o poder original en caso de ser un apoderado con la debida inscripción en el Registro Mercantil.

4.5.2. PROCEDIMIENTO

- a. El propietario, representante legal o su delegado, debe ingresar los requisitos detallados en el ítem 4.5.1.
Si los documentos se encuentran firmados electrónicamente, los mismos deben ser remitidos a través del Sistema de Gestión Documental – QUIPUX. En caso de no contar con Quipux, puede solicitar la creación del mismo a través de correo electrónico o remitir la documentación en CD.
Si los documentos se encuentran con firmas manuscritas, deben ser presentados en las instalaciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (coordinaciones zonales o planta central);
- b. Una vez revisada la documentación en el término de diez (10) días por parte de la ARCSA, en caso que la información o documentación se encuentre incorrecta o incompleta, el regulado debe rectificar todas las observaciones en un término de ocho (8) días, tendrá máximo dos subsanaciones, cada una con el término de ocho (8) días; si la documentación o información se presenta incorrecta o incompleta se cancelará el proceso, y se le indicará las causas de la cancelación;
- c. Una vez que la información y documentación esté completa y correcta, la ARCSA procederá con la cancelación del certificado de BPM.
- d. La Agencia verificará que el establecimiento no esté operando, a través de inspecciones de seguimiento.

5. ANEXOS

- 5.1. ANEXO 1. GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA: LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABOROTARIOS FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS Y MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS.	CÓDIGO	XXXXXX
	VERSIÓN	1.0
	Página 23 de 23	

- 5.2. **ANEXO 2.** SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS
- 5.3. **ANEXO 3.** GUÍA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS.
- 5.4. **ANEXO 4.** LISTA DE PRODUCTOS QUE ELABORA O MAQUILA EL ESTABLECIMIENTO O POR INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS.
- 5.5. **ANEXO 5.** GUÍA DE USUARIO PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN.
- 5.6. **ANEXO 6.** LISTADO DE VEHÍCULOS PROPIOS Y/O TERCERIZADOS.
- 5.7. **ANEXO 7.** FORMATO DE SOLICITUD PARA LA MODIFICACIÓN AL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTO HOMEOPÁTICO.



**Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria**

ANEXO 1: GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

**LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE
LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA
PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE
PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS**

Versión [1.0]



LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

Contenido

1.	OBJETIVO	5
2.	DEFINICIONES	5
3.	LINEAMIENTOS	6
1.	GARANTIA DE CALIDAD.....	6
2.	PERSONAL.....	7
3.	CAPACITACIÓN.....	8
4.	HIGIENE PERSONAL.....	9
5.	SEGURIDAD INTEGRAL.....	10
6.	BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA	10
6.1.	Consideraciones generales	10
6.2.	Materiales.....	11
6.3.	Materias primas.....	11
6.4.	Material de envase	14
7.	CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN.....	14
8.	EQUIPAMIENTO	15
8.1.	Equipos de medición y ensayo.....	15
9.	INSTALACIONES	16
9.1.	Consideraciones generales	16
9.2.	Áreas auxiliares.....	17
9.3.	Áreas de almacenamiento	18
9.4.	Áreas de secado y molienda	18
9.5.	Áreas de producción.....	19
10.	SANITIZACIÓN E HIGIENE.....	21
10.1.	Tratamiento de desechos y residuales	21
10.2.	Materiales de desecho.....	22
11.	PRODUCCIÓN.....	22
11.1.	Generalidades.....	22
11.2.	Operaciones de producción.....	24
11.3.	Registro de producción de lotes	24
11.4.	Registro de envasado de lotes	25
11.5.	Operaciones de envasado.....	26

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

11.6.	Control de productos no conformes.....	27
12.	PRODUCCIÓN POR CONTRATO Y ANÁLISIS	27
12.1.	El contrato	34
12.2.	El contratante	35
12.3.	El contratista.....	35
13.	DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE.....	35
13.1.	Distribución.....	35
14.	CONTROL DE CALIDAD.....	36
14.1.	Generalidades.....	36
14.2.	Control de Calidad	37
14.3.	Control de materias primas, productos intermedios y terminados	38
14.4.	Controles de proceso.....	38
14.5.	Productos terminados	38
14.6.	Muestras de retención	39
14.7.	Especificaciones y procedimientos de ensayo	39
14.8.	Estudios de estabilidad	39
14.9.	Muestras y estándares de referencia	40
14.10.	Reactivos y medios de cultivo.....	40
14.11.	Material de embalaje y etiquetado.....	40
15.	AUTOINSPECCIÓN.....	40
15.1.	Auditorías Internas	41
15.2.	Auditorías y aprobación de los proveedores	42
16.	ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS.....	42
16.1.	Acciones correctivas	42
16.2.	Acciones preventiva.....	42
17.	DOCUMENTACIÓN.....	42
17.1.	Generalidades.....	42
17.2.	Documentos Legales y regulatorios.....	43
17.3.	Expedientes Maestros	43
17.4.	Procedimientos Normalizados de Operación y registros.....	44
17.5.	Especificaciones para las materias primas.....	45
17.6.	Especificaciones para la Tintura Madre	45

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

17.7.	Especificaciones para productos intermedios	45
17.8.	Especificaciones para productos terminados	45
17.9.	Especificaciones para los materiales de envase.....	46
17.10.	Fórmula maestra.....	46
17.11.	Instrucciones de envasado	47
17.12.	Producto terminado	48
18.	RETIRO DEL MERCADO	48
18.1.	Generalidades.....	48
18.2.	Productos retirados	49
18.3.	Productos devueltos	49
19.	QUEJAS / RECLAMACIONES	49

BORRADOR

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

1. OBJETIVO

Proporcionar una guía al usuario externo para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura para los laboratorios farmacéuticos de productos homeopáticos.

2. DEFINICIONES

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).- Es aquella parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos son consistentemente producidos y controlados según los estándares de calidad apropiados para su uso previsto y como lo requiere la autorización de comercialización. Las BPM apuntan principalmente a disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica.

Calidad.- es la naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina. En el caso de un medicamento, su calidad estaría determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Contaminación cruzada.- Contaminación de una materia prima o de un producto semielaborado o terminado con otra materia prima o producto durante el proceso de producción. En el control de la contaminación cruzada se presta especial atención a aquellas sustancias extrañas cuya presencia en el producto terminado podría modificar su actividad farmacológica.

Materia prima.- Sustancias activas o inactivas que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos, tanto si permanecen inalteradas, como si experimentan modificaciones o son eliminadas durante el proceso de fabricación.

Medicamento homeopático.- Es el preparado farmacéutico obtenido por técnicas homeopáticas, conforme a las reglas descritas en las farmacopeas oficiales aceptadas en el país, con el objeto de prevenir la enfermedad, aliviar, curar, tratar y rehabilitar a un paciente. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Deben ser prescritos por profesionales autorizados para el efecto y dispensados o expendidos en lugares autorizados para el efecto.

Se reconocen como oficiales en el país, las farmacopeas homeopáticas de España, Francia, Alemania, Inglaterra, Estados Unidos, México, Italia, Brasil, India y otras que fueren aceptadas como tales por la Autoridad Sanitaria Nacional.

Para fines de esta normativa se utilizará indistintamente los términos "medicamento homeopático" o "producto homeopático".

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.

Producto a granel.- Material procesado que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva, y solo requiere ser empacado para convertirse en producto terminado.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

Producto intermedio.- Producto parcialmente procesado, que debe someterse a otros procesos antes de convertirse en producto a granel.

Producto semielaborado.- Producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

Producto terminado.- Producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases de producción y acondicionamiento (llenado, empacamiento y rotulación). El producto terminado constituye el medicamento que se pone a la venta.

Validación.- Acción en la que se prueba que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control puede lograr y logrará los resultados para los cuales se destina.

3. LINEAMIENTOS

3.1. GARANTIA DE CALIDAD

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 Manufactura de Medicamentos Homeopáticos, el cual será plenamente documentado y su eficacia monitoreada.

El sistema de gestión de la calidad garantizará que:

- 3.1.1. La empresa tiene una política de calidad definida, actualizada y documentada que incluye sus objetivos.
- 3.1.2. Se debe tomar las medidas necesarias para la fabricación, suministro y uso de las materias primas y materiales de envase adecuados.
- 3.1.3. Las materias primas estén correctamente identificadas con nombre, lote, fecha, de tal forma que se evite la confusión, contaminación y caducidad;
- 3.1.4. Se realice el control de calidad de materias primas, en la recepción, almacenamiento y procesamiento.
- 3.1.5. Para los métodos de dilución se utilicen técnicas homeopáticas oficiales, en caso de no contar con estas técnicas, los métodos deben estar validados por el establecimiento;
- 3.1.6. Se aplique un sistema de garantía de calidad en la fabricación de productos homeopáticos.
- 3.1.7. 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.
- 3.1.8. Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y se adopten en ellas los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura de los medicamentos homeopáticos.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.2. PERSONAL

- 3.2.1. La estructura organizacional debe estar claramente definida, a los efectos de comprender la organización y el funcionamiento de la empresa. El personal debe conocer su responsabilidad y su ubicación en la estructura organizacional; esta debe ser apropiada para el tamaño de la empresa y la diversidad de sus productos.
- 3.2.2. Cada empresa debe garantizar que existen niveles jerárquicos de personal en los diferentes ámbitos de la actividad, de acuerdo con la diversidad de su producción.
- 3.2.3. Cada empresa debe tener una estructura organizacional adecuada, la cual debe ser demostrada a través de organigramas generales, donde se contemple su estructura jerárquica.
- 3.2.4. Las direcciones de calidad y producción podrán compartir algunas funciones con otras direcciones, siempre que no existan conflictos de intereses
- 3.2.5. La empresa debe tener un número suficiente de personal debidamente capacitado en lo que respecta a las actividades a desempeñar.
- 3.2.6. La organización de la empresa debe contar con el apoyo de la alta dirección.
- 3.2.7. La implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) debe ser responsabilidad de la alta dirección y debe requerir la participación y el compromiso del personal de todos los niveles y ámbitos de la empresa.
- 3.2.8. El personal directivo debe definir e informar sobre las áreas a las que tiene acceso el personal autorizado.
- 3.2.9. Toda empresa dedicada a la manufactura de productos homeopáticos debe contar con los servicios de un director técnico, quien será un profesional Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico.
- 3.2.10. El responsable de control de calidad será independiente en sus competencias del responsable de la producción, quienes serán de profesión Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico.
- 3.2.11. Los puestos claves serán ocupados por personas que trabajen a tiempo completo en la entidad.
- 3.2.12. Los jefes de producción y de calidad generalmente podrán compartir las siguientes responsabilidades relacionadas con la calidad:
 - i. Autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;
 - ii. Vigilancia y control del ambiente de fabricación;
 - iii. Higiene de la planta;
 - iv. Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;
 - v. Capacitación, incluyendo los principios del sistema de gestión de la calidad y su aplicación;
 - vi. Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;
 - vii. Aprobación y vigilancia de los fabricantes contratados;
 - viii. Establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
 - ix. Retención de registros;

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- x. Vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM;
 - xi. Inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.
- 3.2.13. El jefe de producción tendrá las siguientes responsabilidades:
- i. Asegurar que los productos sean producidos y almacenados en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida;
 - ii. Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación incluyendo los controles de proceso, y asegurar su estricta implementación;
 - iii. Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por una persona designada;
 - iv. Chequear el mantenimiento del departamento, instalaciones y equipos;
 - v. 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;
 - vi. Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y periódica del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- 3.2.14. El jefe de calidad tendrá las siguientes responsabilidades:
- i. Aprobar o rechazar las materias primas, materiales de envase, intermedios, a granel y productos terminados en correspondencia con sus especificaciones;
 - ii. Evaluar los registros de los lotes;
 - iii. Asegurar que se lleven a cabo todos los ensayos necesarios;
 - iv. Aprobar las instrucciones de muestreo, las especificaciones, los métodos de ensayo y otros procedimientos de control de la calidad;
 - v. Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo bajo contrato;
 - vi. Chequear el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos;
 - vii. Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo de los procedimientos analíticos, así como las calibraciones de los equipos de control;
 - viii. Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

3.3. CAPACITACIÓN

- 3.3.1. 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.
- 3.3.2. 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.
- 3.3.3. Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPM, el personal nuevo recibirá capacitación adecuada a las funciones y responsabilidades que se le han sido asignadas.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.3.4. La capacitación será continua y periódicamente se evaluará su efectividad, quedando constancia escrita en un expediente que se habilitará para cada trabajador.
- 3.3.5. 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.

3.4. HIGIENE PERSONAL

- 3.4.1. Se deben establecer requisitos de higiene adaptados a las necesidades del establecimiento, los que deben ser conocidos e implementados por cualquier persona cuya actividad se lleve a cabo en las áreas de producción, control y almacenamiento.
- 3.4.2. Se debe instruir al personal en la limpieza de manos antes de ingresar a las áreas de producción y especialmente después de utilizar los servicios sanitarios.
- 3.4.3. Toda persona que ingrese a las áreas de producción, control y almacenamiento debe llevar vestimenta adecuada y elementos de protección para evitar la contaminación de los productos homeopáticos.
- 3.4.4. 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.
- 3.4.5. 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.
- 3.4.6. Se prohíbe el uso de equipos electrónicos generadores de campos electromagnéticos que no estén inevitablemente relacionados con los procesos productivos (teléfonos móviles, reproductores de música y video, radiorreceptores, cámaras fotográficas con flash, etc.) dentro de las áreas productivas.
- 3.4.7. Para preservar la calidad del producto, para todo el personal dentro de las áreas productivas prohibirá el uso de elementos personales que generen olores fuertes (perfumes, cremas, pinturas de labios, etc.), principalmente aquellos que son aplicados en manos y cara.
- 3.4.8. Estas prohibiciones estarán claramente advertidas en los puntos de acceso del personal mediante los medios posibles.
- 3.4.9. Los procedimientos relacionadas con la higiene y conducta 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.
- 3.4.10. 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.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.4.11. 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.
- 3.4.12. 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.
- 3.4.13. 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.

3.5. SEGURIDAD INTEGRAL

- 3.5.1. 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 del establecimiento.
- 3.5.2. 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.
- 3.5.3. El responsable de la Seguridad integral poseerá una formación apropiada al desempeño de la actividad.
- 3.5.4. El fabricante dispondrá de los procedimientos, los medios de protección y los recursos necesarios para garantizar el cumplimiento del Reglamento de Seguridad integral.
- 3.5.5. 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.

3.6. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

3.6.1. Consideraciones generales

- 3.6.1.1. Las Buenas Prácticas de Manufactura se deben aplicar desde la recepción de materia prima hasta la elaboración del producto terminado.
- 3.6.1.2. El laboratorio fabricante debe contar con jefe de producción, jefe de control de calidad, jefe de Garantía/Aseguramiento de calidad y director técnico, los cuales deben ser profesionales Químicos Farmacéuticos.
- 3.6.1.3. Los procesos de fabricación deben estar claramente definidos, sistemáticamente revisados y deben demostrar que son capaces de brindar medicamentos homeopáticos de calidad requerida y que cumplen con sus especificaciones.
- 3.6.1.4. Las condiciones de almacenamiento y distribución de los productos deben ser las adecuadas para mantener su calidad.
- 3.6.1.5. Los pasos críticos del proceso de fabricación y los cambios significativos al proceso deben ser validados;
- 3.6.1.6. Las instrucciones y procedimientos se deben redactar claramente;

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.6.1.7. Los operadores deben estar capacitados para ejecutar correctamente los procedimientos;
- 3.6.1.8. Se debe mantener registros (manualmente y/o instrumentos registradores) durante la fabricación, que demuestren que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones han sido efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación debe ser registrada e investigada;
- 3.6.1.9. 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;

3.6.2. Materiales

- 3.6.2.1. Los materiales usados en las operaciones de limpieza, lubricación del equipamiento y control de vectores no entrarán en contacto directo con el producto.
- 3.6.2.2. 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.
- 3.6.2.3. 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.
- 3.6.2.4. 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.
- 3.6.2.5. El agua usada en la fabricación de medicamentos homeopáticos será agua purificada.
- 3.6.2.6. Solo se utilizarán en la fabricación materiales que estén correctamente rotulados, conformes a sus especificaciones e identificados con respecto a su estado de inspección.
- 3.6.2.7. 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.

3.6.3. Materias primas

La materia prima utilizada en la elaboración de los medicamentos homeopáticos debe caracterizarse para determinar, donde sea aplicable, el origen, la historia y la naturaleza del material de partida:

- 3.6.3.1. Material de origen vegetal: Cada lote estará acompañado de una descripción clara de las características siguientes, o su ausencia debe ser justificada:

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- a) Partes / material de origen vegetal utilizado, la descripción macroscópica de la planta y material la planta;
- b) Características microscópicas;
- c) Pruebas de identidad;
- d) Pruebas de pureza;
- e) Contenido de humedad / agua;
- f) Determinación del contenido de compuestos tóxicos (si procede);
- g) Método para la preparación de la tintura madre.

3.6.3.2. Material de origen animal: Debe cumplir con los sistemas de pruebas descritos para determinar la contaminación con virus patógenos para humanos y agentes que podrían transmitir la encefalopatía espongiforme animal. Cada lote estará acompañado de una descripción clara de las características siguientes, o su ausencia debe ser justificada:

- a) Partes / materiales de animal utilizadas;
- b) Descripción anatómica de la parte animal;
- c) Descripción histológica de la parte animal;
- d) Pruebas de identidad;
- e) Pruebas de pureza;
- f) Contenido de humedad / agua;
- g) Determinación del contenido de compuestos tóxicos (si procede);
- h) Método para preparar la preparación homeopática inicial (referencia al procedimiento general).

3.6.3.3. Material de origen humano: (tejidos, sangre, fluidos) estos son fuente potencial de infección a través de una variedad de agentes transmisibles conocidos y desconocidos. Siempre que deba ser utilizado cualquier producto de la sangre, tejido o fluidos corporales, las materias primas deben conformarse con las pautas nacionales u oficiales aprobadas. Para garantizar la seguridad de los medicamentos homeopáticos de origen humano es un requisito previo contar con una documentación clara sobre el donante. Cada lote estará acompañado de una descripción de las características siguientes, o su ausencia debe ser justificada:

- a) Identificación de la fuente;
- b) Material utilizado;
- c) Descripción anatómica
- d) Descripción histológica;
- e) Pruebas de identidad;
- f) Pruebas de pureza;
- g) Contenido de humedad / agua;
- h) Método para preparar la preparación homeopática inicial (referencia al procedimiento general).

3.6.3.4. Otros materiales de origen biológico o biotecnológico: Deberán cumplir con las regulaciones aplicables establecidas en el Point to consider on safety of

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

homeopathic medicines from biological origin. Homeopathic Medicinal Product Working Group. WHO.

- 3.6.3.5. Material de origen mineral o químico: Cada lote estará acompañado de una descripción de las características siguientes, o su ausencia debe ser justificada:
- Método de preparación;
 - Descripción y características;
 - Pruebas de identidad;
 - Pruebas de pureza;
 - Determinación de contenido;
 - Determinación de componentes tóxicos.
- 3.6.3.6. 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.
- 3.6.3.7. La adquisición de las materias primas involucrará a personal que posea conocimientos generales y específicos acerca de los productos y sus proveedores.
- 3.6.3.8. 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 sean colocadas etiquetas adicionales a los contenedores, la información original no se perderá y permanecerá visible.
- 3.6.3.9. 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.
- 3.6.3.10. Las materias primas en el área de almacenamiento serán etiquetados apropiadamente. Las etiquetas contendrán como mínimo, la siguiente información:
- Nombre con que ha sido designado el producto y, cuando proceda, referencia;
 - Número de lote asignado por el código interno el proveedor y, si lo hubiese, el número de lote o control asignado por el fabricante, de forma que se asegure la trazabilidad;
 - Estado o condición del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en ensayo, liberado, rechazado, devuelto o retirado);
 - Cuando corresponda, fecha de vencimiento o de reensayo.
- 3.6.3.11. Se utilizarán exclusivamente materias primas liberadas por Calidad y que no hayan sobrepasado su fecha de vencimiento.
- 3.6.3.12. 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.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.6.3.13. Cada material dispensado, así como su peso o volumen será independientemente chequeado y dicha actividad será registrada.
- 3.6.3.14. Tintura Madre: Deben ser presentados los siguientes datos, o su ausencia necesita ser justificada:
- Método de preparación (referencia al procedimiento general);
 - Aspecto y descripción,
 - Pruebas de identidad;
 - Pruebas de pureza
 - Procedimiento para ensayos de estabilidad;
 - Determinación del contenido;
 - Determinación de los componentes tóxicos.
 - Pruebas de actividad biológica o inactivación en caso de aplicarse.

3.6.4. Material de envase

- 3.6.4.1. Los materiales de envase impresos se almacenarán en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos.
- 3.6.4.2. Todo material de envase primario o impreso desactualizado u obsoleto será destruido y dicha actividad será registrada.
- 3.6.4.3. Todos los productos y materiales de envase a ser usados serán chequeados respecto a su cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, antes de su envío a la bodega de material de envase.

3.7. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM y deben efectuarse conforme a protocolos definidos. El fabricante identificará los trabajos de calificación y validación requeridos, que demuestren que los aspectos críticos de sus operaciones están controlados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procesos, métodos analíticos, sistemas de apoyo crítico y limpieza.

- 3.7.1. Los elementos claves del programa de calificación y validación serán claramente definidos y documentados en un Plan Maestro de Validación.
- 3.7.2. 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.
- 3.7.3. Para validar la reproducibilidad y consistencia de un proceso, se llevará a cabo utilizando equipos validados, de conformidad con el procedimiento establecido, por lo general tres veces como mínimo de forma consecutiva para garantizar la calidad, eficacia y seguridad entre los lotes. Los lotes realizados para la validación del proceso serán del mismo tamaño que los lotes previstos a escala industrial.
- 3.7.4. Se debe contar con la calificación de los equipos de producción, incluyendo el sistema de apoyo crítico, así como también la justificación de la validación de los procesos de fabricación para productos homeopáticos.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.7.5. 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
- 3.7.6. Los procesos y procedimientos se establecerán sobre la base de los resultados de la validación ejecutada.

3.8. EQUIPAMIENTO

3.8.1. Generalidades

- 3.8.1.1. Los equipos estarán diseñados, construidos, 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.
- 3.8.1.2. Las tuberías estarán claramente identificadas respecto a su contenido (preferiblemente utilizando el código internacional de colores) y, donde sea aplicable, la dirección del flujo.
- 3.8.1.3. Se establecerán, mantendrán y controlarán programas de mantenimiento de los equipos.
- 3.8.1.4. Se utilizarán solamente equipos limpios y secos y que no constituyan una fuente de contaminación.
- 3.8.1.5. 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.
- 3.8.1.6. 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.
- 3.8.1.7. 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.
- 3.8.1.8. Se seleccionarán instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.
- 3.8.1.9. Los equipos y accesorios se conservarán limpios, secos y debidamente protegidos.
- 3.8.1.10. Los sistemas de tratamiento y producción de agua, incluyendo las tuberías de conducción deben garantizar su calidad y la conformidad del producto terminado. Se realizarán desinfecciones periódicas, de conformidad a procedimientos y cronogramas definidos.

3.8.2. Equipos de medición y ensayo

- 3.8.2.1. El fabricante identificará todos los equipos de medición y ensayo.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.8.2.2. 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.
- 3.8.2.3. El fabricante asegurará que los equipos estén identificados con respecto al estado de la calibración.
- 3.8.2.4. El fabricante conservará los certificados de calibración emitidos por las autoridades metrológicas con la información pertinente actualizada.
- 3.8.2.5. 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.

3.8.3. Equipos para productos estériles

- 3.8.3.1. Se debe restringir el paso de las bandas transportadoras desde áreas limpias grado (B) o (A) hacia las áreas de proceso de menor grado de limpieza de aire o en su defecto dicha banda se debe someter a esterilización continua.
- 3.8.3.2. Los equipos utilizados en el procesamiento de productos estériles deben ser efectivamente esterilizados.
- 3.8.3.3. Los equipos de las áreas limpias cuentan con servicios que permiten realizar la operación, el mantenimiento y la reparación desde fuera del área.
- 3.8.3.4. Los equipos retirados y desmontados para operaciones de mantenimiento deben ser esterilizados antes de su reensamblaje.
- 3.8.3.5. Cuando se realiza el mantenimiento de equipos en áreas limpias los instrumentos y las herramientas a ser usados se someten a limpieza y desinfección apropiada.
- 3.8.3.6. El área debe ser limpiada y desinfectada después de adelantar trabajos de mantenimiento y antes de reiniciar procesos.
- 3.8.3.7. Todos los equipos, incluyendo los esterilizadores, sistemas de filtración de aire, filtros de gases y de venteo, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua están sujetos a mantenimiento planificado, validación y seguimiento documentado.
- 3.8.3.8. El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida de manera que se previene el crecimiento de microorganismos como por ejemplo circulación constante a temperatura superior a 70°C o a no más de 4°C.

3.9. INSTALACIONES

3.9.1. Consideraciones generales

- 3.9.1.1. 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.
- 3.9.1.2. Las instalaciones estarán diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la protección contra la entrada de insectos y otros vectores.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.9.1.3. Disponer de un programa para el control de plagas, estos deben ser seguros y no alteran la calidad de los productos.
- 3.9.1.4. 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.
- 3.9.1.5. 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. 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.
- 3.9.1.6. 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.
- 3.9.1.7. Las instalaciones serán limpiadas y donde sea aplicable, desinfectadas de acuerdo con procedimientos detallados por escrito. Se mantendrán registros de estas operaciones.
- 3.9.1.8. Los alrededores de las instalaciones estarán libres de elementos insalubres o que puedan influir negativamente en la calidad de los productos.
- 3.9.1.9. El suministro eléctrico de las instalaciones, así como la iluminación, temperatura, humedad y ventilación serán adecuados.
- 3.9.1.10. 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.
 - Sistemas críticos de apoyo: sistema de aire
 - Debe contar con la Calificación del sistema de aire (calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación del desempeño (PQ).
 - Sistemas críticos de apoyo: sistema de agua
 - Debe contar con la Calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación OPERACIONAL (OQ) y validación del sistema de agua Fase I y Fase II conforme las directrices establecidas en los Informes Técnicos de la OMS.

3.9.2. Áreas auxiliares

- 3.9.2.1. Las áreas de comedor y descanso estarán separadas de las instalaciones de producción y control.
- 3.9.2.2. 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. 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.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.9.2.3. Las áreas 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.
- 3.9.2.4. Las áreas de almacenamiento poseerán la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de 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.
- 3.9.2.5. En las áreas destinadas para el almacenamiento de los productos terminados, intermedios y tinturas madres, se deberán tomar las medidas correspondientes para evitar el contacto de los productos almacenados con campos electromagnéticos, olores fuertes y se deberán cumplir las condiciones de almacenamiento definidas para cada uno de los productos.

3.9.3. Áreas de almacenamiento

- 3.9.3.1. 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.
- 3.9.3.2. 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.
- 3.9.3.3. Las áreas de cuarentena estarán separadas, claramente señalizadas y su acceso quedará restringido a personal autorizado.
- 3.9.3.4. 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.
- 3.9.3.5. 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.
- 3.9.3.6. 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.

3.9.4. Áreas de secado y molienda

- 3.9.4.1. El secado y molienda de materiales que puedan emplearse para la obtención de las tinturas madres se realizará en áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción, estarán diseñadas para este uso, por ejemplo, con

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

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.

- 3.9.4.2. La manipulación de materiales de origen animal y/o biológico debe realizarse en áreas calificadas, de acuerdo a la naturaleza del material que se manipule y preferentemente ubicadas en lugares separados físicamente de las áreas productivas.

3.9.5. Áreas de producción

- 3.9.5.1. Las instalaciones 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.
- 3.9.5.2. 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.
- 3.9.5.3. Las materias primas, materiales de envase primarios, productos intermedios o a granel que 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.
- 3.9.5.4. 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 curvas 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.
- 3.9.5.5. Los drenajes serán de tamaño adecuado y estarán diseñados y equipados para prevenir contracorrientes o reflujos.
- 3.9.5.6. 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.
- 3.9.5.7. Las instalaciones para el envasado de los medicamentos homeopáticos estarán diseñadas y ubicadas de tal forma que se eviten mezclas o contaminaciones cruzadas.
- 3.9.5.8. Las áreas de producción estarán bien iluminadas, especialmente donde se efectúen los controles visuales en línea.

3.9.6. Instalaciones para productos estériles

- 3.9.6.1. Las áreas grado (A) y (B) están diseñadas para que todas las operaciones sean observadas desde afuera.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.9.6.2. En las áreas limpias las superficies expuestas son lisas, impermeables y sin grietas y resistentes a las sustancias de limpieza y desinfección durante la aplicación repetida.
- 3.9.6.3. Las instalaciones cuentan con un número mínimo de estantes anaqueles, equipos y repisas para evitar la acumulación de polvo.
- 3.9.6.4. El área está libre de lugares donde no se pueda acceder la limpieza.
- 3.9.6.5. Las puertas abatibles abren hacia el lado de mayor presión y cuentan con mecanismos de cierres mecánicos o automáticos.
- 3.9.6.6. El diseño de las puertas debe evitar espacios que no puedan limpiarse.
- 3.9.6.7. En caso de existir cielos rasos los mismos son sellados herméticamente.
- 3.9.6.8. Las instalaciones de tuberías y ductos están instaladas de tal manera que no generan espacios de difícil limpieza.
- 3.9.6.9. Los accesorios y tuberías sanitarias se usan y se evitan las conexiones de tuberías tipo rosca.
- 3.9.6.10. Se excluye a los sumideros y drenajes en las áreas (A) y (B) donde se desarrollan operaciones asépticas.
- 3.9.6.11. En caso de haberse instalado están diseñadas, ubicadas y son mantenidas para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica y cuentan con trampas de cierre para evitar el reflujo.
- 3.9.6.12. Los canales ubicados en el piso son de tipo abierto de fácil limpieza y están conectados con drenajes fuera del área.
- 3.9.6.13. Los vestidores destinados al cambio de ropa están diseñados como esclusa de aire y son usados para separar diferentes etapas del cambio.
- 3.9.6.14. Los vestidores están dotados con sistema de ventilación de aire filtrado.
- 3.9.6.15. Los vestidores están diseñados de un tamaño suficiente para permitir la facilidad de cambio de ropa.
- 3.9.6.16. Los vestidores están equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de la ropa antes de abandonar el vestidor.
- 3.9.6.17. Los productos fabricados requieren el uso de vestidores con entrada y salida independiente para las áreas limpias.
- 3.9.6.18. Se debe restringir la presencia de lavamanos en áreas donde se desarrollan procesos asépticos y estos se ubican en los vestidores solamente, en donde se hace la primera etapa de cambio de ropa.
- 3.9.6.19. Se debe establecer un mecanismo (interbloqueo) para evitar la apertura de puertas de las esclusas simultáneamente.
- 3.9.6.20. Las áreas de trabajo mantienen una presión positiva con relación a las áreas de trabajo de menor clasificación mediante el suministro de aire.
- 3.9.6.21. Para los productos patógenos altamente tóxicos, radiactivos, materiales víricos o bacterianos vivos, existe un diseño especial de diferencial de presiones y de sistemas de suministro de aires.
- 3.9.6.22. Entre las áreas donde el diferencial de presión es importante están instalados medidores de diferenciales de presión y las lecturas se registran regularmente.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.10. SANITIZACIÓN E HIGIENE

3.10.1. Generalidades

Se debe establecer requisitos de limpieza para cada uno de los aspectos de la fabricación de medicamentos homeopáticos con la finalidad de garantizar un elevado nivel de limpieza e higiene, cuyo alcance debe abarcar al personal, instalaciones, equipos, materiales y envases para la producción, productos para la limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto homeopático. 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:

- 3.10.1.1. Realizar procesos de sanitización e higiene durante la fabricación a través de la validación de limpieza. Estos procesos se deben registrar y así mismo se debe capacitar al personal para que pueda realizar estos procesos y garantizar una limpieza correcta.
- 3.10.1.2. Se debe establecer los agentes de limpieza, su concentración, el equipamiento utilizado para la limpieza, sus procedimientos y el periodo de limpieza.
- 3.10.1.3. Implementar procedimientos de higiene que el personal debe seguir previo a la fabricación del producto.
- 3.10.1.4. Establecer procedimientos para el monitoreo, registro y validación del sistema de tratamiento y suministro de agua para la fabricación de productos homeopáticos.
- 3.10.1.5. Los desechos del área de fabricación se deben eliminar regularmente para mantener un nivel de higiene en el área de fabricación.
- 3.10.1.6. Disponer de contenedores de basura tapados, claramente identificados y limpios.
- 3.10.1.7. Vaciar los contenedores de basura cada vez que sea necesario o al menos diariamente.
- 3.10.1.8. Realizar el control de los vectores y verificación de la eficacia de dichos procedimientos.

3.10.2. Tratamiento de desechos y residuales

- 3.10.2.1. Se establecerán y mantendrán actualizados los 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.
- 3.10.2.2. 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.
- 3.10.2.3. El fabricante asegurará que los desechos tóxicos y/o inflamables sean almacenados en contenedores apropiados, separados y cerrados, conforme a la legislación vigente.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.10.2.4. 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.

3.10.3. Materiales de desecho

3.10.3.1. 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.

3.10.3.2. 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.

3.11. PRODUCCIÓN

3.11.1. Generalidades

3.11.1.1. 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.

3.11.1.2. 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.

3.11.1.3. 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.

3.11.1.4. 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.

3.11.1.5. 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.

3.11.1.6. Durante todo el proceso, los materiales, recipientes a granel, equipos principales, así como las áreas y líneas de envase utilizados serán etiquetados o identificados respecto al producto o material que se está procesando, proceda y número de lote. Cuando esta indicación incluirá también la etapa en que se encuentra la producción.

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

3.11.1.8. Los controles de proceso de producción serán realizados, en la medida de lo posible, dentro del área. El desarrollo de tales controles no tendrá ningún efecto

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

adverso sobre la calidad otro producto (por ejemplo, mezcla o contaminación cruzada).

- 3.11.1.9. El sistema 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 riesgo la cantidad diseñada en el producto final.
- 3.11.1.10. 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).
- 3.11.1.11. Cuando se realice una o más etapas de fabricación (dispensación, producción, envasado) de medicamentos homeopáticos cuyos componentes correspondan a sustancias muy potentes o tóxicas (sarcodes o nosodes), que pueden generar un 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.
- 3.11.1.12. 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 de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc.
- 3.11.1.13. Se evitará la contaminación cruzada mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas apropiadas, por ejemplo:
 - i. Garantizando en las instalaciones, por diseño, un flujo unidireccional del personal, materias primas, materiales y desechos;
 - ii. Proyectando esclusas de aire diseñadas apropiadamente, con diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción del aire;
 - iii. Minimizando el riesgo de contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente no tratado;
 - iv. Utilizando la vestimenta protectora adecuada en las áreas donde los productos o materiales son manipulados;
 - v. 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.
- 3.11.1.14. Las medidas destinadas a prevenir periódicamente, la contaminación cruzada y su efectividad se verificarán de acuerdo con procedimientos normalizados de operación.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.11.2. Operaciones de producción

- 3.11.2.1. 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.
- 3.11.2.2. Durante las operaciones de producción se desarrollarán y registrarán todos los controles de proceso y ambientales necesarios.
- 3.11.2.3. 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).
- 3.11.2.4. 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.
- 3.11.2.5. Se registrará e investigará cualquier desviación significativa del rendimiento esperado.
- 3.11.2.6. Las tuberías de distribución del agua, serán higienizadas y conservadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de acción para la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.
- 3.11.2.7. 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.

3.11.3. Registro de producción de lotes

- 3.11.3.1. Para cada lote procesado se mantendrá un registro de producción de lote, sobre la base de las especificaciones aprobadas vigentes. Tales registros serán diseñados de forma tal que se eviten errores.
- 3.11.3.2. 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.
- 3.11.3.3. 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;
 - b) Número del lote que está siendo procesado
 - c) Fechas y horas del inicio, de las etapas intermedias cuando sean relevantes y del completamiento de la producción;
 - d) Nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;
 - e) 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).

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 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;

3.11.4. Registro de envasado de lotes

3.11.4.1. 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.

3.11.4.2. 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.

3.11.4.3. 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:

- 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, 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;

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- g) Notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable;
 - h) 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.
- 3.11.4.4. El producto terminado sólo será liberado para su distribución y comercialización después que haya sido aprobado formalmente por la persona autorizada para ello.
- 3.11.4.5. La evaluación del producto terminado para su liberación debe abarcar aspectos como: las condiciones de producción, los resultados de la inspección y los ensayos realizados durante el proceso de fabricación, la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado, los registros de producción y control, concordancia y trazabilidad de los datos.
- 3.11.4.6. 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 la Notificación Sanitaria de Medicamentos vigente.
 - d) Presentación.
 - e) Número y tamaño del lote.
 - f) Condiciones de almacenamiento y fecha de vencimiento.
 - g) Nombre, cargo, y firma de la persona autorizada para aprobar el lote.
 - h) Fecha de emisión del Certificado.
 - i) Anexo o adjunto con el informe de Análisis correspondiente

3.11.5. Operaciones de envasado

- 3.11.5.1. Al establecer un programa de envase se debe reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones o mezcla de producto. Las operaciones de envasado de un producto no se realizarán cerca del envasado de otro producto, a menos que exista una separación física o un sistema alternativo que provea una seguridad equivalente.
- 3.11.5.2. 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.
- 3.11.5.3. El nombre y el número del lote del producto que se esté manipulando se exhibirán en cada área o línea de envase.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.11.5.4. 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.
- 3.11.5.5. 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.
- 3.11.5.6. Las muestras recogidas de la línea de envase no serán devueltas o reintegradas a la misma.
- 3.11.5.7. 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.
- 3.11.5.8. 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.
- 3.11.5.9. Una vez completada la operación de envasado, todos los materiales de envase que hayan sido loteados serán eliminados y dicha destrucción será registrada.

3.11.6. Control de productos no conformes

- 3.11.6.1. El fabricante establecerá y mantendrá actualizados los 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.
- 3.11.6.2. 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.
- 3.11.6.3. La investigación efectuada se registrará por escrito e incluirá las conclusiones de la misma y las acciones de seguimiento.
- 3.11.6.4. 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.
- 3.11.6.5. La Dirección de Calidad es la responsable de coordinar el tratamiento de las no conformidades y de aprobar las decisiones propuestas.
- 3.11.6.6. En el caso que la decisión sea destruir el producto no conforme, quedará evidencia documentada de esta acción.

3.12. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTÉRILES.

3.12.1. Generalidades.

- 3.12.1.1. El test de esterilidad al producto terminado se considera como un último ensayo de una serie de controles para asegurar la esterilidad.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.12.1.2. La prueba de esterilidad y endotoxinas deben estar validadas por producto.
- 3.12.1.3. Se debe tomar muestras para el análisis de control de calidad para realizar la prueba de esterilidad, el tamaño de la muestra debe representar todo el lote y estar acorde al riesgo de contaminación.
- 3.12.1.4. Para los productos llenados asépticamente las muestras son tomadas al principio, mitad, final y durante las interrupciones del proceso del llenado.
- 3.12.1.5. Para los productos esterilizados terminalmente por calor húmedo y seco, las muestras tomadas incluyen el punto más frío del sistema de esterilización.
- 3.12.1.6. Para el caso de productos con esterilización terminal, el ciclo de esterilización debe estar validado
- 3.12.1.7. Para el caso de productos procesados asépticamente, el llenado aséptico validado se realiza al menos cada seis meses.
- 3.12.1.8. Disponer de registros de los monitoreos de las condiciones ambientales, superficie y personal del área de llenado para cada lote de fabricación.
- 3.12.1.9. Usar una farmacopea oficial para la validación y ejecución de la prueba de esterilidad.
- 3.12.1.10. Se debe realizar la prueba de endotoxinas bacterianas para: agua para inyección y producto terminado.
- 3.12.1.11. En caso de resultados de análisis por fuera de especificaciones, se debe realizar una investigación y se toman las acciones correctivas necesarias
- 3.12.1.12. En caso de utilizar métodos alternativos a los de las farmacopeas los mismos se deben estar validados, justificados y autorizados.

3.12.2. Manufactura de productos estériles.

- 3.12.2.1. Las áreas limpias para la preparación de productos estériles deben estar clasificadas.
- 3.12.2.2. La manufactura de productos estériles cuentan con cuatro grados de áreas limpias.
- 3.12.2.3. En grado A se realizan las operaciones de alto riesgo como el llenado aséptico y conexiones asépticas, normalmente tales operaciones se realizan en estaciones de trabajo de flujo de aire unidireccional.
- 3.12.2.4. La uniformidad y la eficacia del flujo unidireccional del aire debe estar soportada en pruebas visuales.
- 3.12.2.5. El área circundante al área de preparación y llenado aséptico (grado A) corresponde a grado (B).
- 3.12.2.6. Los procesos y etapas menos críticas del proceso de manufactura de productos estériles se llevan a cabo en áreas Grado C y D.
- 3.12.2.7. Los procesos de llenado aséptico y manejo de condiciones asépticas se llevan a cabo en zonas grado A.
- 3.12.2.8. Los filtros de partículas de alta eficiencia se someten a pruebas de fugas durante su instalación de acuerdo con la norma ISO 14644 y son verificadas con una periodicidad de 6 a 12 meses como máximo.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.12.2.9. La prueba de fugas se realiza teniendo en cuenta tanto la superficie filtrante como el marco de los filtros.
- 3.12.2.10. El aerosol seleccionado para la prueba de fuga de los filtros HEPA, no promueve el crecimiento microbiano y está compuesto por un número suficiente de partículas con el tamaño apropiado de acuerdo a la eficiencia del filtro.
- 3.12.2.11. Se debe considerar otros monitoreos microbiológicos después de la validación de los sistemas o después de la limpieza y desinfección.
- 3.12.2.12. En caso de que los resultados del monitoreo exceden los límites definidos se inicia una investigación y se toman las acciones correctivas, acorde a un procedimiento establecido.
- 3.12.2.13. En caso de resultados por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas, de acuerdo a un procedimiento establecido.

3.12.3. Productos de esterilización terminal

- 3.12.3.1. Los componentes de la mayoría de estos productos son alistados por lo menos en área grado D.
- 3.12.3.2. El llenado de productos para esterilización terminal se realiza al menos en áreas grado (C).
- 3.12.3.3. La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones se realiza en áreas con ambiente al menos grado (C) antes de la esterilización terminal.

3.12.4. Preparaciones asépticas

- 3.12.4.1. Los materiales después del lavado se deben manejar en ambientes al menos grado (D).
- 3.12.4.2. La manipulación de materiales y componentes estériles de partida se realiza en grado A y ambiente circulante grado B o en su defecto se someten a esterilización o filtración esterilizante.
- 3.12.4.3. La preparación de las soluciones para ser esterilizadas por filtración deben ser realizadas al menos en ambiente grado (C).
- 3.12.4.4. En caso las soluciones no son sometidas a filtración esterilizante, la preparación de los materiales y productos se realiza en ambiente grado (A) con circundante ambiente grado (B).
- 3.12.4.5. La manipulación y llenado de productos preparados asépticamente, así como la manipulación de equipos estériles expuestos se realiza en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B).
- 3.12.4.6. El transporte de envases parcialmente cerrados (como aquellos usados en procesó de liofilización) antes del taponado completo se realiza en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado B, o en su defecto transferidos en bandejas selladas en ambiente grado (B).
- 3.12.4.7. La preparación y llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles se realiza en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B), cuando el producto es expuesto y subsecuente filtrado.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.12.5. Procesamiento

- 3.12.5.1. Se debe tomar las precauciones necesarias para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso incluyendo las etapas previas a la esterilización.
- 3.12.5.2. La validación del procesamiento aséptico, es un proceso que simula todos los pasos rutinarios lo más fiel posible a la manufactura del producto (para procesos como liofilización, adiciones asépticas y otras, son simuladas de tal forma que no se afecten las propiedades del medio nutritivo)
- 3.12.5.3. El proceso de la validación incluye tres simulaciones consecutivas satisfactorias.
- 3.12.5.4. El ensayo de la simulación del proceso es repetido a intervalos definidos y después de cualquier cambio significativo en equipos y procesos, sistemas de aire filtrado. El proceso de simulación incorpora actividades e intervenciones que pueden ocurrir durante la producción normal también como las que se puedan presentar en el peor de los casos. La simulación es representativa de cada turno y cada cambio de turno de personal.
- 3.12.5.5. Para cualquier tamaño, si encuentra contaminaciones microbiológicas esporádicas en los muestreos ambientales se realiza una investigación. Cuando son frecuentes se incluye el impacto potencial del aseguramiento de la esterilidad a lotes manufacturados desde el último llenado aséptico exitosamente realizado.
- 3.12.5.6. Se toma especiales cuidados para asegurar que la validación no comprometa los procesos.
- 3.12.5.7. Se monitorea el cumplimiento de las especificaciones químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas, cuando lo requiera, a los diferentes tipos de agua.
- 3.12.5.8. El agua debe cumplir con las especificaciones apropiadas para su uso acorde a las farmacopeas oficiales.
- 3.12.5.9. Se debe mantener registros de los monitoreos químicos, microbiológicos, endotoxina bacterianas del agua grado farmacéutico de acuerdo a su uso y de cualquier acción tomada cuando se encuentran resultados por fuera de especificación.
- 3.12.5.10. Las actividades en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas se deben mantener al mínimo.
- 3.12.5.11. El movimiento del personal en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas debe ser controlado y metódico.
- 3.12.5.12. Las condiciones de temperatura y humedad deben ser cómodas para personal operativo.
- 3.12.5.13. Está restringido la presencia de los materiales y recipientes que desprenden partículas en áreas limpias y prohibidas en especial durante el proceso aséptico.
- 3.12.5.14. Después de la limpieza final de los componentes, los contenedores de producto intermedio y equipos se manipulan de tal manera que no se contaminen.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.12.5.15. El estado del procesamiento, los componentes, producto intermedio, contenedores y equipos están adecuadamente identificados.
- 3.12.5.16. Todas las soluciones parenterales y en particular las de gran volumen son pasadas por filtros esterilizantes y de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado.
- 3.12.5.17. Todos los componentes, recipientes de producto a granel, y cualquier otro artículo necesario en las áreas limpias donde se efectúen procesos asépticos son esterilizados y pasados a través de esterilizadores de dos puertas empotrados en la pared.

3.12.6. Esterilización

- 3.12.6.1. La esterilización terminal se realiza en el producto terminado a menos que las características del producto determinen otro método de esterilización, y este sea correctamente justificado.
- 3.12.6.2. Disponer de especificaciones microbiológicas para los materiales de partida.
- 3.12.6.3. Contar con los soportes para definir las especificaciones microbiológicas de los materiales de partida.
- 3.12.6.4. Todos los procesos de esterilización deben estar validados.
- 3.12.6.5. El método de esterilización debe ser acorde a las farmacopeas oficiales o desarrollo propio. Nota: Se debe tener en cuenta que el método de irradiación UV NO es aceptable como un método de esterilización.
- 3.12.6.6. El método de esterilización adoptado debe estar acorde al producto.
- 3.12.6.7. El método de esterilización adoptado debe ser eficaz para alcanzar las condiciones de esterilización en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada.
- 3.12.6.8. La eficacia del método de esterilización incluye la medición de indicadores físicos e indicadores biológicos, cuando sea adecuado.
- 3.12.6.9. Implementar un método para diferenciar los productos que han sido esterilizados de los que no han sido.
- 3.12.6.10. Los registros de cada ciclo de esterilización deben estar disponibles.
- 3.12.6.11. Para la liberación del lote, se considera los registros de cada ciclo de esterilización. Y el procedimiento de liberación de los lotes debe estar documentado.

3.12.7. Acabado de productos estériles

- 3.12.7.1. El método de cierre de los envases debe estar validado.
- 3.12.7.2. Establecer un procedimiento para el muestreo y chequeo de la integridad del cierre de los envases.
- 3.12.7.3. Los envases cerrados herméticamente al vacío son muestreados y analizados para determinar si el vacío se mantiene después de un tiempo predeterminado.
- 3.12.7.4. Los productos parenterales se inspeccionados individualmente.
- 3.12.7.5. La inspección es visual adecuada y controlada las condiciones de iluminación y fondo.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.12.7.6. Los envases que son cerrados por fusión, ampollas de vidrio o ampoulepak, se deben someter 100% a la prueba de integridad.
- 3.12.7.7. Verificar la integridad de los contenedores acorde con los procedimientos establecidos.
- 3.12.7.8. El grafado se realiza inmediatamente después de la inserción del tapón (bajo condiciones grado A).
- 3.12.7.9. El equipo empleado para el grafado de viales debe estar ubicado en una estación separada dotada con una adecuada extracción de aire.
- 3.12.7.10. Se debe rechazar los viales sin tapón o cuando él mismo ha sido desplazado.
- 3.12.7.11. Prevenir la contaminación microbiológica durante el proceso de colocación del tapón.

3.13. BPM AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

3.13.1. Generalidades

- 3.13.1.1. Disponer de un sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico.
- 3.13.1.2. Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua farmacéutica deben estar diseñados, instalados, se comisionan (ponerse en marcha), califican y se mantienen para garantizar la producción confiable de agua de una calidad adecuada.
- 3.13.1.3. Validar el proceso de producción de agua para garantizar que el agua generada, almacenada y distribuida no exceda la capacidad diseñada y cumple con sus especificaciones.
- 3.13.1.4. La capacidad del sistema se diseña para satisfacer la demanda promedio y el flujo máximo de la operación actual.
- 3.13.1.5. Todos los sistemas, independientemente de su tamaño y capacidad, tienen recirculación y rotaciones adecuadas para garantizar que el sistema está bien controlado químicamente y microbiológicamente.
- 3.13.1.6. El uso de los sistemas después de la validación inicial (calificación de instalación (sus siglas en inglés IQ), calificación operacional (sus siglas en inglés OQ) y calificación de rendimiento (sus siglas en inglés PQ)) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación planificado y no planificado se aprueba por el departamento de garantía de calidad (sus siglas en inglés QA) utilizando documentación de control.
- 3.13.1.7. Las fuentes de agua y el agua tratada son monitoreadas regularmente para detectar contaminación química, microbiológica y, según corresponda, de endotoxina.
- 3.13.1.8. Mantener los registros de los resultados de monitoreo, análisis de tendencias y cualquier acción tomada.
- 3.13.1.9. Cuando la sanitización química de los sistemas de agua es parte del programa de control de biocontaminación, se sigue un procedimiento validado para garantizar que el proceso de sanitización ha sido efectivo y que el agente sanitizante se ha eliminado efectivamente.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.13.2. Agua purificada

- 3.13.2.1. El agua purificada a granel se prepara a partir de una fuente de agua potable como agua de alimentación de calidad mínima.
- 3.13.2.2. Debe cumplir con las especificaciones de la farmacopea pertinentes para la pureza química y microbiológica, con la acción adecuada y los límites de alerta.
- 3.13.2.3. Proteger de la recontaminación y la proliferación microbiana.
- 3.13.2.4. Los niveles de alerta para el sistema de agua se deben determinar a partir del conocimiento del sistema.

3.13.3. Agua para inyectables (BWFI)

- 3.13.3.1. El agua a granel para inyectables se prepara con agua potable (generalmente con tratamiento adicional) o con agua purificada como agua de alimentación de calidad mínima.
- 3.13.3.2. Establecer el paso de purificación final utilizado para la obtención de BWFI.
- 3.13.3.3. El BWFI debe cumplir con las especificaciones de la farmacopea pertinente para la pureza química y microbiológica (incluida la endotoxina) con la acción adecuada y los límites de alerta.
- 3.13.3.4. El BWFI se debe proteger de la recontaminación y la proliferación microbiana.

3.13.4. Producción de agua purificada

- 3.13.4.1. Para la preparación de agua purificada se utiliza procesos de intercambio iónico, ósmosis inversa (sus siglas en inglés RO), ultrafiltración y/o electrodeionización y destilación.
- 3.13.4.2. Considerar lo siguiente al configurar un sistema de purificación de agua o al definir las especificaciones de los requisitos del usuario (sus siglas en inglés URS):
 - a) La calidad del agua de alimentación y su variación a lo largo de las estaciones;
 - b) La cantidad de agua requerida por el usuario;
 - c) La especificación de calidad del agua requerida;
 - d) La secuencia de etapas de purificación requeridas;
 - e) El consumo de energía;
 - f) La extensión del pretratamiento requerido para proteger los pasos finales de purificación;
 - g) Optimización del rendimiento, incluido el rendimiento y la eficiencia de los pasos del proceso de tratamiento unitario;
 - h) Puntos de muestreo adecuadamente ubicados, diseñados de tal manera que se evite la posible contaminación.
- 3.13.4.3. Los pasos del proceso unitario se proporcionan con la instrumentación adecuada para medir parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH y carbono orgánico total.
- 3.13.4.4. El método para sanitizar cada etapa de purificación debe estar definido e incluir la verificación de la eliminación de los agentes utilizados
- 3.13.4.5. Disponer de evidencia documentada de su eficacia.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.13.5. Producción de agua para inyectables (BWFI)

- 3.13.5.1. La purificación del agua se puede realizar mediante destilación o mediante la operación a alta temperatura del equipo de proceso.
- 3.13.5.2. Considerar lo siguiente al diseñar un sistema de purificación de agua y definir las especificaciones de los requisitos del usuario:
 - a) La calidad del agua de alimentación
 - b) La especificación de calidad del agua requerida
 - c) La cantidad de agua
 - d) El tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar el ciclo de inicio/stop demasiado frecuente
Funciones de purga y descarga.
 - e) Enfriamiento con ventilación para evitar el ingreso de contaminación
- 3.13.5.3. El método para sanitizar cada etapa de purificación debe estar definido e incluir la verificación de la eliminación de los agentes utilizados.
- 3.13.5.4. Se debe evidenciar la documentación de la eficacia del método de sanitización.

3.14. PRODUCCIÓN POR CONTRATO Y ANÁLISIS

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.

3.14.1. El contrato

- 3.14.1.1. El contrato entre el contratante y el contratista, debe establecer claramente las responsabilidades de cada una de las partes.
- 3.14.1.2. Los aspectos técnicos del contrato serán elaborados por personas competentes con los conocimientos adecuados sobre las características específicas de medicamentos homeopáticos, incluida la producción y las pruebas de control de calidad.
- 3.14.1.3. Todos los acuerdos relacionados con la producción y análisis por contrato, incluyendo cualquier cambio propuesto en las especificaciones técnicas o de otra índole, estarán conformes con la Notificación Sanitaria presentada ante a la Agencia.
- 3.14.1.4. En el contrato, se debe establecer que los registros de fabricación, análisis y distribución, así como las muestras de referencia, serán conservados por el contratante o estarán a su disposición.
- 3.14.1.5. El contrato permitirá que el contratante someta a auditoría las instalaciones del contratista.
- 3.14.1.6. 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.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.14.2. El contratante

- 3.14.2.1. 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 BPM descritas en esta regulación.
- 3.14.2.2. El contratante facilitará al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo de forma correcta todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la Notificación Sanitaria y cualquier otro requisito legal.
- 3.14.2.3. 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.
- 3.14.2.4. 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).

3.14.3. El contratista

- 3.14.3.1. El contratista contará con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante.
- 3.14.3.2. La producción por contrato solamente podrá ser llevada a cabo por un fabricante que posea la autorización de fabricación correspondiente.
- 3.14.3.3. 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.
- 3.14.3.4. El contratista se abstendrá de realizar cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

3.15. DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE

3.15.1. Distribución

- 3.15.1.1. La distribución solamente será realizada después de verificar que el producto ha sido revisado y liberado por calidad.
- 3.15.1.2. Cada lote de producto que se distribuya irá acompañado de su Certificado de Calidad.
- 3.15.1.3. 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

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.15.1.4. Durante la distribución se tomarán las precauciones necesarias para preservar la integridad de los envases.
- 3.15.1.5. 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.
- 3.15.1.6. Los registros de distribución se mantendrán hasta un año después de la fecha de vencimiento de los productos.
- 3.15.1.7. Los productos terminados que lleguen a su fecha de vencimiento en los almacenes del fabricante, serán tratados como productos no conformes.
- 3.15.1.8. 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.

3.15.2. Transporte

- 3.15.2.1. El transporte de los materiales y productos farmacéuticos se debe realizar sin afectar la integridad de los mismos.
- 3.15.2.2. Durante el transporte se debe mantener las condiciones de almacenamiento.
- 3.15.2.3. Se tomarán las precauciones necesarias para que los productos sometidos a cadena de frío no entren en estado de congelación.
- 3.15.2.4. Se utilizarán dispositivos para monitorear la temperatura durante el transporte y se llevará registros de la información.
- 3.15.2.5. El envío y transporte de materiales y productos farmacéuticos se debe realizar después de recibir una orden de entrega y se debe llevar la documentación de forma ordenada.
- 3.15.2.6. Los procedimientos de envío de materiales y productos farmacéuticos se ejecutarán tomando en cuenta su naturaleza.
- 3.15.2.7. El contenedor debe brindar una protección adecuada contra las influencias externas y debe estar etiquetado de forma clara e indeleble.
- 3.15.2.8. Los registros utilizados para el envío deben contener mínimo la siguiente información:
 - Nombre y dirección del cliente
 - Fecha de envío
 - Descripción del producto como: nombre, forma de dosificación y concentración (si corresponde), número de lote y cuantificación.
- 3.15.2.9. Los registros de condiciones de transporte y almacenamiento están disponibles y son de fácil acceso.

3.16. CONTROL DE CALIDAD

3.16.1. Generalidades

- 3.16.1.1. 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.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.16.1.2. 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.
- 3.16.1.3. 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.
- 3.16.1.4. 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.

3.16.2. Control de Calidad

- 3.16.2.1. 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.
- 3.16.2.2. El fabricante contará con la función de Control de la Calidad.
- 3.16.2.3. 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.
 - 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 a la Notificación Sanitaria; 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 análisis 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.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- g) Control de Calidad será también responsable de 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 la cepa homeopática 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.
- h) El personal de control de calidad tendrá acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, cuando sea necesario, las actividades de muestreo e investigación.

3.16.3. Control de materias primas, productos intermedios y terminados

- 3.16.3.1. 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.
- 3.16.3.2. Las muestras serán representativas de los lotes de materiales de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.
- 3.16.3.3. Durante el muestreo se tendrá especial cuidado en evitar la contaminación o mezcla de los materiales, productos, materia prima sometidos al muestreo. Se tomarán precauciones especiales con los materiales o materias primas excepcionalmente peligrosos o potentes.
- 3.16.3.4. Cada recipiente de muestra poseerá una etiqueta identificando el nombre del material muestreado; el número del lote; el número de recipiente de donde se ha recogido la muestra, la firma de la persona que ha recogido la muestra y la fecha del muestreo.
- 3.16.3.5. 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.
- 3.16.3.6. 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.

3.16.4. Controles de proceso

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

3.16.5. Productos terminados

- 3.16.5.1. 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.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

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

3.16.6. Muestras de retención

- 3.16.6.1. 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.
- 3.16.6.2. Las muestras de materias primas, 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.
- 3.16.6.3. La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos permitirá, como mínimo, dos repeticiones completas de todos los ensayos.

3.16.7. Especificaciones y procedimientos de ensayo

- 3.16.7.1. Los procedimientos de ensayo descritos en los documentos serán validados antes de que ellos sean adoptados para los ensayos de rutina.
- 3.16.7.2. 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.
- 3.16.7.3. Cada especificación será aprobada, firmada, fechada y mantenida por la Dirección de Calidad.
- 3.16.7.4. Si las especificaciones de calidad están descritas en la Farmacopea Homeopática, sólo se hará referencia de la misma.
- 3.16.7.5. Se hará uso de las Farmacopeas Homeopáticas aceptadas como oficiales conforme a la normativa vigente.

3.16.8. Estudios de estabilidad

- 3.16.8.1. Control de Calidad evaluará la calidad y estabilidad de los medicamentos homeopáticos.
- 3.16.8.2. Control de Calidad propondrá fechas de vencimiento y/o especificaciones en cuanto al tiempo de conservación, sobre la base de ensayos de estabilidad.
- 3.16.8.3. La estabilidad se determinará antes de la comercialización y después de cualquier modificación significativa de los procesos, equipos, materiales de envase, etc.
- 3.16.8.4. 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.
- 3.16.8.5. La cantidad de lotes y la frecuencia de los ensayos proveerán una cantidad de datos suficientes como para permitir un análisis de tendencia. Al menos un lote

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

de cada producto terminado por fortaleza y tipo de envase primario utilizado será incluido en el programa de estabilidad cada año.

- 3.16.8.6. 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 la Notificación Sanitaria.
- 3.16.8.7. 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.

3.16.9. Muestras y estándares de referencia

- 3.16.9.1. El o los estándares de referencia deben ser de la calidad apropiada para su propósito.
- 3.16.9.2. Los estándares de referencia deberán ser almacenados en condiciones apropiadas para evitar la degradación.
- 3.16.9.3. En la etiqueta de los estándares de referencia se declarará la fecha de caducidad y/o revalidación.
- 3.16.9.4. Podrán establecerse materiales de referencia secundarios o de trabajo mediante la aplicación de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares, para garantizar su estandarización.
- 3.16.9.5. 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.

3.16.10. Reactivos y medios de cultivo

- 3.16.10.1. Existirán registros para la recepción y preparación de los reactivos y medios de cultivo.
- 3.16.10.2. Los reactivos serán preparados y etiquetados apropiadamente, de conformidad con procedimientos escritos.
- 3.16.10.3. Los medios de cultivo serán preparados, esterilizados, identificados y conservados según los procedimientos propios para cada uno de ellos.

3.16.11. Material de embalaje y etiquetado

- 3.16.11.1. 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).

3.17. AUTOINSPECCIÓN

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.17.1. Auditorías Internas

- 3.17.1.1. El programa de autoinspección se diseñará de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y recomendar las medidas correctivas necesarias.
- 3.17.1.2. La frecuencia de la autoinspección dependerá de los requerimientos del establecimiento y se realizará como mínimo una vez al año. Dicha frecuencia se establecerá por procedimiento.
- 3.17.1.3. En caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o cuando las autoridades sanitarias han anunciado una inspección, se deberán realizar autoinspecciones.
- 3.17.1.4. Se designará un equipo de autoinspección formado por expertos en sus respectivos campos y familiarizados con las Buenas Prácticas de Manufactura. Pueden integrar dicho equipo personas del establecimiento fabricante o ajenas a ella.
- 3.17.1.5. 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 BPM.
- 3.17.1.6. Una vez concluida la autoinspección se preparará un informe sobre la misma, en el que se incluirán los resultados de la autoinspección; evaluación, conclusiones y las acciones correctivas recomendadas.
- 3.17.1.7. 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.
- 3.17.1.8. 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.
- 3.17.1.9. 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.
- 3.17.1.10. Las auditorías internas serán coordinadas y lideradas por personal de la Dirección de Aseguramiento de Calidad que haya sido previamente calificado como auditor por una organización externa facultada para ello.
- 3.17.1.11. 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 capacitación y evaluación en la propia empresa.
- 3.17.1.12. El fabricante conservará registros actualizados de los auditores calificados de la empresa.
- 3.17.1.13. El equipo auditor elaborará el informe final de la auditoría donde se incluirán los resultados y las conclusiones de la misma.
- 3.17.1.14. La dirección responsable del área auditada se asegurará de que se tomen acciones inmediatas para eliminar las no conformidades detectadas y sus causas.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.17.1.15. Las actividades de seguimiento incluirán la verificación de las acciones tomadas y el informe de los resultados de la verificación.
- 3.17.1.16. Las auditorías pueden extenderse también a los proveedores y contratistas

3.17.2. Auditorías y aprobación de los proveedores

- 3.17.2.1. La Dirección de Aseguramiento 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.
- 3.17.2.2. Todos los proveedores serán evaluados antes de que sean aprobados e incluidos en la lista aprobada de los suministradores. Si es necesaria una auditoría, en ella se determinará la capacidad del proveedor de cumplir con los estándares de las BPM con respecto a cepas homeopáticas o tinturas madres.

3.18. ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS

- a. El laboratorio 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.

3.18.1. Acciones correctivas

- 3.18.1.1. El laboratorio 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.

3.18.2. Acciones preventiva

- 3.18.2.1. El laboratorio 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.

3.19. DOCUMENTACIÓN

3.19.1. Generalidades

- 3.19.1.1. El fabricante garantizará la trazabilidad de todos los documentos relacionados con cualquiera de las etapas de la fabricación del medicamento.
- 3.19.1.2. 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.
- 3.19.1.3. Los documentos presentarán un formato uniforme y serán aprobados, firmados y fechados por las personas designadas, en un lugar fácilmente

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

identificable del documento. Ningún documento se modificará sin autorización y aprobación.

- 3.19.1.4. 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.
- 3.19.1.5. 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.
- 3.19.1.6. 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.
- 3.19.1.7. El documento original de las especificaciones y los procedimientos derogados serán identificados y conservados en archivo pasivo por un mínimo de dos años.
- 3.19.1.8. La documentación se archivará de forma segura, de fácil y rápido acceso cuando se requiera para inspecciones autorizadas, investigaciones o con cualquier otro fin.

3.19.2. Documentos Legales y regulatorios

- 3.19.2.1. El fabricante contará, al menos, con los siguientes documentos legales y regulatorios:
 - a) Las versiones vigentes de las leyes, resoluciones, reglamentos, regulaciones, normas nacionales y/o internacionales y otras disposiciones aplicables a la actividad específica que realice el fabricante.
 - b) 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.
 - c) Nombramiento oficial del director y del personal clave.
 - d) Los planos oficiales y los flujos de personal y de los procesos en las áreas.
 - e) Los Certificados y Licencias otorgados por autoridades nacionales o extranjeras así como los informes de inspecciones y auditorías efectuados por las mismas.
 - f) El Expediente Maestro de la instalación y los Expedientes de Registro de los productos.
 - g) Los contratos de cualquier índole.

3.19.3. Expedientes Maestros

- 3.19.3.1. Cada producto contará con un Expediente Maestro, oficialmente aprobado, el cual contendrá como mínimo:
 - i. Tabla de contenido;

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- ii. Fórmula maestra;
- iii. Instrucciones de envasado;
- iv. Diagrama de flujo del proceso, indicando las operaciones o pasos críticos del mismo;
- v. Copia de la orden de producción y del registro maestro de producción de lotes;
- vi. Copia de la orden de envasado y del registro maestro de envasado de lotes;

3.19.4. Procedimientos Normalizados de Operación y registros

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

- i. Equipos analíticos y validación;
- ii. Mantenimiento, limpieza e higienización;
- iii. Actividades relacionadas con el personal, incluyendo calificación, entrenamiento, vestuario e higiene,
- iv. Monitoreo ambiental;
- v. Control de vectores;
- vi. Quejas / reclamaciones;
- vii. Retiros;
- viii. Devoluciones;
- ix. Recepción de cada envío de materia prima y material de envase primario e impreso;
- x. Etiquetado interno, puesta en cuarentena y almacenamiento de las materias primas, los materiales de envase y otros materiales que así lo requieran;
- xi. Para cada instrumento, equipamiento o parte de éste (por ejemplo, uso, calibración, limpieza, mantenimiento) ubicados próximos al equipamiento;
- xii. Muestreo, especificando la(s) persona(s) autorizada(s) para tomar muestras;
- xiii. Detalles del sistema de numeración o codificación de los lotes, el cual debe asegurar que no se repitan los números de lotes;
- xiv. Ensayo de materiales y productos en las diferentes etapas de fabricación, describiendo los métodos y equipos a ser usados;
- xv. Liberación y rechazo de materiales y productos, y en particular para la liberación para la venta de los productos terminados por una persona autorizada;
- xvi. Distribución de cada lote de producto a fin de facilitar, por ejemplo, la retirada de un producto en caso de que fuese necesario.

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

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.19.5. Especificaciones para las materias primas

3.19.5.1. Las especificaciones de cada materia prima utilizada incluirán como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda);
- b) Código interno de referencia;
- c) Nombre químico o biológico y descripción;
- d) Proveedor(es) aprobado(s) y, de ser posible, fabricante(s) original(es) de los productos;
- e) Instrucciones para el muestreo y los ensayos, o una referencia a los procedimientos;
- f) Requerimientos de calidad y cantidad, con los límites de aceptación;
- g) Condiciones de almacenamiento;
- h) Precauciones para su manipulación
- i) Tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.

3.19.5.2. 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.

3.19.6. Especificaciones para la Tintura Madre

3.19.6.1. La Tintura Madre para la producción de medicamentos homeopáticos debe cumplir con las especificaciones y los requisitos de calidad de la farmacopea oficial en uso, o de otros documentos reconocidos oficialmente.

3.19.7. Especificaciones para productos intermedios

3.19.7.1. 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.

3.19.8. Especificaciones para productos terminados

3.19.8.1. 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;
- e) Requerimientos de calidad con los límites de aceptación;
- f) Condiciones de almacenamiento;
- g) Precauciones para su manipulación, donde sea aplicable;
- h) Período de validez.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.19.9. Especificaciones para los materiales de envase

3.19.9.1. 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, fabricante(s) original(es) de los productos;
- e) 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.

3.19.9.2. 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.

3.19.10. Fórmula maestra

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

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;

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 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 sus respectivas después de un cambio de 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

3.19.11. Instrucciones de envasado

3.19.11.1. Se debe establecer las 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, 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 envase final; seguida del o volumen del producto.
- 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.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

3.19.12. Producto terminado

3.19.12.1. Productos intermedios

- a) Los productos intermedios serán claramente identificados y mantenidos en las condiciones especificadas para cada producto.
- b) Los productos intermedios adquiridos como tales serán manipulados y recepcionados como si fueran materias primas.

3.19.12.2. Productos terminados

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

3.19.12.3. Materiales rechazados

- a) Los materiales y productos rechazados serán claramente identificados como tales, almacenados separadamente en áreas restringidas.
- b) 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.

3.20. RETIRO DEL MERCADO

3.20.1. Generalidades

- 3.20.1.1. Establecer Procedimientos Operativos Estándar (POE) para el almacenamiento de los productos homeopáticos retirados del mercado.
- 3.20.1.2. El área deberá estar separada y cumplir con las condiciones de almacenamiento adecuadas para el producto, mientras se decide su destino.
- 3.20.1.3. Establecer acciones correctivas de las causas que produjeron el retiro del mercado de producto.
- 3.20.1.4. Disponer de un sistema que permita la retirada oportuna de cualquier lote de la venta o suministro.
- 3.20.1.5. Existirá un sistema para retirar productos del mercado, de forma rápida y efectiva, cuando se conozca o sospeche que los mismos están defectuosos.
- 3.20.1.6. La persona autorizada será responsable de la ejecución y coordinación de los retiros del mercado.
- 3.20.1.7. Se establecerán procedimientos escritos para la organización de cualquier actividad de retirada, los que serán revisados y actualizados periódicamente. Estos incluirán la instrucción de almacenar los productos retirados en un área segura y segregada, hasta que se decida su destino final.
- 3.20.1.8. El desarrollo del proceso de retiro será monitoreado y registrado. Los registros incluirán la disposición o decisión tomada respecto al producto.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.20.1.9. Se emitirá un informe final sobre el proceso de retiro, el que incluirá una reconciliación entre las cantidades de productos distribuidos y retirados.
- 3.20.1.10. Periódicamente se efectuará una revisión y evaluación de la eficacia del sistema de retiro.

3.20.2. Productos retirados

- 3.20.2.1. 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.

3.20.3. Productos devueltos

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

3.21. QUEJAS / RECLAMOS

- 3.21.1. 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.
- 3.21.2. Se designará una persona responsable de atender todas las quejas/reclamaciones y de decidir qué medidas deben adoptarse, la misma que debe estar capacitada y/o con la experiencia adecuada en control de calidad de productos homeopáticos.
- 3.21.3. Cuando la queja/reclamación se relacione de alguna manera con la efectividad terapéutica del producto o con reacciones o eventos adversos, se pondrá en conocimiento de la ARCSA a través del sistema establecido para la información sobre reacciones adversas.
- 3.21.4. Se debe establecer el procedimiento de comunicación a la Autoridad sobre cualquier reclamo que conduzca a un retiro o restricción en el suministro de productos, así como los formatos que permitan la actividad.
- 3.21.5. Se debe realizar una investigación para determinar si la reacción o evento adverso se debe a un problema de calidad y si tales reacciones o eventos adversos ya han sido reportados en la literatura o si se trata de una observación nueva.
- 3.21.6. Deben existir 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.
- 3.21.7. Cualquier queja/reclamación relacionada con el defecto en un producto será registrada e investigada minuciosamente, (por ejemplo, en comparación con las muestras de referencia conservadas del mismo lote). La persona responsable de la Dirección de Calidad participará permanentemente en tales investigaciones.
- 3.21.8. 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.

LINEAMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

- 3.21.9.** Se registrarán todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja/reclamación, las que se referenciarán en los correspondientes registros de lotes.
- 3.21.10.** 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.

BORRADOR

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria	AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA. DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ	CÓDIGO	XXXX
		FECHA REVISIÓN	XX-XX-XX
		VERSIÓN	1.0
SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN DE BPM DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS			
MOTIVO:			
OBTENCIÓN	<input type="checkbox"/>	RENOVACIÓN	<input type="checkbox"/>
		AMPLIACIÓN	<input type="checkbox"/>
			INCLUSIÓN <input type="checkbox"/>
INSPECCIÓN:			
INSPECCIÓN INICIAL	<input type="checkbox"/>	RE-INSPECCIÓN 1	<input type="checkbox"/>
		RE-INSPECCIÓN 2	<input type="checkbox"/>
FECHA DE SOLICITUD:		N° TRÁMITE ASIGNADO:	
Director/a Técnico/a de Buenas Prácticas y Permisos Presente.- De mi consideración: Por medio de la presente, solicito a usted muy comedidamente se sirva disponer a quien corresponda la designación de la comisión técnica inspectora para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.			
DATOS DE LA EMPRESA A INSPECCIONAR			
NOMBRE O RAZÓN SOCIAL:		RUC:	
DIRECCIÓN:		PROVINCIA:	
		PARROQUIA:	
# ESTABLECIMIENTO		CANTÓN:	
CATEGORIZACIÓN (MPCEIP)		CORREO ELECTRONICO:	
GRANDE EMPRESA <input type="checkbox"/>	PEQUEÑA EMPRESA <input type="checkbox"/>	TELÉFONO:	
MEDIANA EMPRESA <input type="checkbox"/>	MICROEMPRESA <input type="checkbox"/>	FECHA EMISIÓN (P. DE FUNC.):	
No. PERMISO DE FUNCIONAMIENTO:		FECHA VIGENCIA (P. DE FUNC.):	
REPRESENTANTE LEGAL:		DIRECTOR TÉCNICO:	
REQUISITOS A PRESENTAR PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN SEGÚN LA RESOLUCIÓN ARCSA-DE-2023-012-AKRG			
1.- Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para productos homeopáticos, debidamente llenada; declarando de manera expresa su veracidad con la firma del Director Técnico;	SI	<input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.- Croquis, mapa o ubicación georreferenciada del establecimiento;	SI	<input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.- Lista de productos con su forma farmacéutica que fabrica la empresa, incluyendo los fabricados por terceros.	SI	<input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
4.- Organigrama General del laboratorio farmacéutico;	SI	<input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
5.-Categorización por el Ministerio de Producción, Comercio Exterior e Inversiones y Pesca, o quien ejerza sus competencias	SI	<input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
6.-Contrato con el Director Técnico, debidamente registrado en el Ministerio de Trabajo, o quien ejerce sus competencias, cuando corresponda;	SI	<input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

ANEXO 2

7.- Archivo Maestro del laboratorio farmacéutico	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
8.- Plan Maestro de validación.	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
9.- Lista de vehículos propios o tercerizados destinados para el transporte de los productos	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
9.- En el caso de subcontratación o tercerización del transporte, almacenamiento y/o distribución se incluirá además de los requisitos anteriormente mencionados, el contrato con la empresa y el respectivo Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte de la empresa subcontratada.	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

ÁREAS Y FORMAS FARMACÉUTICAS A CERTIFICAR

ÁREA DE PRODUCCIÓN	NO ESTÉRILES			
	SÓLIDOS			
FORMAS FARMACÉUTICAS	Cápsulas blandas	<input type="checkbox"/>	Cápsulas duras	<input type="checkbox"/>
	Comprimido (tableta)	<input type="checkbox"/>	Comprimido efervescente	<input type="checkbox"/>
	Comprimido masticable	<input type="checkbox"/>	Comprimidos sublinguales	<input type="checkbox"/>
	Comprimido para chupar	<input type="checkbox"/>	Gomas masticables	<input type="checkbox"/>
	Grageas	<input type="checkbox"/>	Granulados	<input type="checkbox"/>
	Óvulos	<input type="checkbox"/>	Parche	<input type="checkbox"/>
	Polvos tópicos	<input type="checkbox"/>	Perlas	<input type="checkbox"/>
	Polvo para solución oral	<input type="checkbox"/>	Supositorios	<input type="checkbox"/>
	Glóbulos	<input type="checkbox"/>	Otros	<input type="checkbox"/>

ÁREA DE PRODUCCIÓN	SEMISÓLIDOS			
FORMAS FARMACÉUTICAS	Cremas	<input type="checkbox"/>	Pomadas	<input type="checkbox"/>
	Geles	<input type="checkbox"/>	Unguentos	<input type="checkbox"/>
	Pastas	<input type="checkbox"/>	Jaleas	<input type="checkbox"/>
	Otros			

ÁREA DE PRODUCCIÓN	LÍQUIDOS			
FORMAS FARMACÉUTICAS	Elíxeres	<input type="checkbox"/>	Jarabes	<input type="checkbox"/>
	Emulsiones	<input type="checkbox"/>	Linimentos	<input type="checkbox"/>
	Gotas orales	<input type="checkbox"/>	Lociones tópicas	<input type="checkbox"/>
	Lociones capilares	<input type="checkbox"/>	Soluciones orales	<input type="checkbox"/>
	Soluciones nasales	<input type="checkbox"/>	Soluciones tópicas	<input type="checkbox"/>
	Otros			

ÁREA DE PRODUCCIÓN	ESTÉRILES			
ÁREA DE PRODUCCIÓN	LÍQUIDOS			
FORMAS FARMACÉUTICAS	Ampollas inyectables	<input type="checkbox"/>	Colirios	<input type="checkbox"/>
	Soluciones inyectables	<input type="checkbox"/>	Soluciones nasales	<input type="checkbox"/>
	Otros			

SERVICIOS TERCERIZADOS

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

ALMACENAMIENTO	Congelación (Cámaras Frías)	Temperatura		Protección luz (Fotosensibles)
		Refrigeración 2°C a 8°C	no > 52°C	
Productos o medicamentos homeopáticos				

ANEXO 2

DISTRIBUCIÓN	Congelación (Cámaras Frías)	Refrigeración 2°C a 8°C	Temperatura		Protección luz (Fotosensibles)
			no > 30°C	no > 52°C	
Productos o medicamentos homeopáticos					
TRANSPORTE	Congelación (Cámaras Frías)	Refrigeración 2°C a 8°C	Temperatura		Protección luz (Fotosensibles)
			no > 30°C	no > 52°C	
Productos o medicamentos homeopáticos					
Vehículo a certificar propios (Placa vehicular; número container)					
N° del Certificado de BPADT del establecimiento tercerizador					

OBSERVACIONES

ÁREAS DE PRODUCCIÓN: LAS "ÁREAS DE PRODUCCIÓN" DEBERÁN CONTAR CON ÁREAS SEPARADAS, DISEÑADAS ESPECIFICAMENTE, CERRADAS, Y DOTADAS DE SISTEMAS INDEPENDIENTES DE PROVISIÓN DE AIRE.

NOTA: CABE INDICAR QUE LAS ÁREAS DE FABRICACIÓN DECLARADAS POR EL ESTABLECIMIENTO SERÁN VERIFICADAS DURANTE LA INSPECCIÓN.

DATOS REPRESENTANTE LEGAL	DATOS DIRECTOR TÉCNICO
FIRMA	FIRMA
NOMBRE:	NOMBRE:
NRO. CÉDULA DE IDENTIDAD:	NRO. CÉDULA DE IDENTIDAD:

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria	AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA. DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ			CÓDIGO: XXXXXX
	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS			F. REVISIÓN: XX-XX-XX
				VERSIÓN: 1.0
1.0	GARANTÍA DE LA CALIDAD			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
1.1	¿Tiene la empresa una política de calidad definida, actualizada y documentada que incluya sus objetivos?			
1.2	¿Se toman las medidas necesarias para la fabricación, suministro y uso de las materias primas y materiales de envase adecuados?			
1.3	¿Se identifican las materias primas con nombre, lote, fecha, de tal forma que se evite la confusión, contaminación y caducidad?			
1.4	¿Se realiza el control de calidad de materias primas, en la recepción el almacenamiento y el procesamiento?			
1.5	a) ¿Se usan técnicas homeopáticas oficiales para los metodos de dilución?			
	b) ¿Utiliza métodos analíticos validados por el establecimiento?			
1.6	¿Se aplica un sistema de garantía de calidad en la fabricación de productos homeopáticos?			
1.7	¿Se garantiza que el producto terminado se encuentra procesado y controlado de acuerdo con los procedimientos definidos, registrando toda la información obtenida en el registro de producción del lote?			
1.8	¿Cuenta con especificaciones técnicas de operaciones de producción y control, donde se adopten en ellas los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura de los medicamentos homeopáticos?			
2.0	PERSONAL			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
2.1	a) ¿La estructura organizacional se encuentra claramente definida, a los efectos de comprender la organización y el funcionamiento de la empresa?			

ANEXO 3

	b) ¿El personal conoce su responsabilidad y su ubicación en la estructura organizacional?			
2.2	¿Se garantiza que existen niveles jerárquicos de personal en los diferentes ámbitos de la actividad, de acuerdo con la diversidad de su producción?			
2.3	¿La empresa cuenta con organigramas generales, donde se contemple su estructura jerárquica?			
2.4	¿Las direcciones de calidad y producción comparten algunas funciones con otras direcciones?			
2.5	¿La empresa cuenta con un número suficiente de personal debidamente capacitado para llevar a cabo las actividades específicas que se deben desempeñar?			
2.6	¿La organización de la empresa cuenta con el apoyo de la alta dirección?			
2.7	¿La alta dirección es la responsable de la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), y solicita la participación y el compromiso del personal de todos los niveles y ámbitos de la empresa?			
2.8	¿El personal directivo define y comunica las áreas a las que tiene acceso el personal autorizado?			
2.9	¿La empresa cuenta con los servicios de un Director Técnico, de profesión Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico?			
2.10	¿El responsable de control de calidad y responsable de la producción, son de profesión Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico?			
2.11	¿El Director Técnico, el responsable de calidad y el responsable de producción se encuentran a tiempo completo en la entidad?			
2.12	¿Los jefes de producción y de calidad comparten las responsabilidades relacionadas con la calidad, descritas en el numeral 3.2.12 del Anexo 1?			
2.13	¿El jefe de producción cumple con las responsabilidades estipuladas en el numeral 3.2.13 del Anexo 1?			

ANEXO 3

2.14	¿El jefe de calidad cumple con las responsabilidades estipuladas en el numeral 3.2.14 del Anexo 1?			
3.0	CAPACITACIÓN			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
3.1	¿El fabricante define y documenta los requisitos de calificación para todo el personal, de acuerdo con las características y complejidad de la actividad que desempeñe?			
3.2	¿La empresa cuenta con un programa escrito, para capacitar a todos los empleados incluyendo el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control?			
3.3	Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPM, ¿el personal nuevo recibe capacitación adecuada a las funciones y responsabilidades que se le han sido asignadas?			
3.4	¿La capacitación al personal es continua y se evalúa periódicamente su efectividad?			
3.5	a) ¿El ingreso de visitantes y personal no capacitado a las áreas de producción y de control de calidad son realizados con información previa acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas?			
	b) ¿El ingreso de visitantes y personal no capacitado es supervisado?			
4.0	HIGIENE PERSONAL			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
4.1	¿Existen requisitos de higiene adaptados a las necesidades del establecimiento, conocidos e implementados y estas actividades se llevan a cabo en las áreas de producción, control y almacenamiento?			
4.2	¿Se instruye al personal en la limpieza de manos antes de ingresar a las áreas de producción y especialmente después de utilizar los servicios sanitarios?			
4.3	¿La persona que ingresa a las áreas de producción, control y almacenamiento cuenta con vestimenta adecuada y elementos de protección para evitar la contaminación de los productos homeopáticos?			

ANEXO 3

4.4	a) ¿El personal posee la vestimenta adecuada conforme las labores que realiza?			
	b) ¿Los uniformes reutilizables, se colocan en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavados y, si fuera necesario, desinfectados o esterilizados?			
4.5	¿Se prohíbe 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, en cumplimiento con los requisitos establecidos?			
4.5	¿Se prohíbe el uso de equipos electrónicos generadores de campos electromagnéticos, que no estén inevitablemente relacionados con los procesos productivos (tales como teléfonos móviles, reproductores de música y video, radiorreceptores, cámaras fotográficas con flash, etc.) dentro de las áreas productivas, en cumplimiento con los requisitos establecidos?			
4.6	¿Se prohíbe el uso de elementos personales que generen olores fuertes (como perfumes, cremas, pinturas de labios, etc.) para todo el personal dentro de las áreas productivas con el objetivo de preservar la calidad del producto?			
4.7	¿Las prohibiciones están claramente advertidas en los puntos de acceso del personal mediante los medios posibles, cumpliendo así con los requisitos de cumplimiento?			
4.8	¿Los procedimientos relacionadas con la higiene y conducta personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción?			

ANEXO 3

4.9	¿Los procedimientos relacionados con la higiene y conducta personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya sean empleados temporales o permanentes, no empleados, como empleados de contratistas, visitantes, personal de dirección e inspectores, cumpliendo así con los requisitos de cumplimiento?			
4.10	¿Se somete a exámenes médicos a todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo?			
4.11	¿El personal que muestra signos de estar enfermo o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos no se le permite manipular materias primas, envases, producto en proceso y terminados?			
4.12	¿Todos los empleados reciben instrucciones y motivación para informar a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos?			
4.13	¿Se evita el contacto de las manos del personal 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?			
5.0	SEGURIDAD INTEGRAL			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
5.1	¿El fabricante tiene establecido un Reglamento de Seguridad integral basado en los principios generales de esta disciplina y en su aplicación a las características propias del establecimiento?			
5.2	¿El fabricante tiene designado la estructura y el responsable de la Seguridad integral, mismo que se encarga de hacer cumplir lo establecido en el Reglamento correspondiente?			
5.3	¿El responsable de la Seguridad integral posee una formación apropiada al desempeño de la actividad?			

ANEXO 3

5.4	¿El fabricante dispone de los procedimientos, medios de protección y los recursos necesarios para garantizar el cumplimiento del Reglamento de Seguridad integral?			
5.5	¿Los incidentes, accidentes y enfermedades detectadas son registrados, investigados y analizados con el personal del área involucrada?			
6.0	BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA			
6.1	CONSIDERACIONES GENERALES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
6.1.1	¿Se aplican las Buenas Prácticas de Manufactura desde la recepción de materia prima hasta el producto terminado?			
6.1.2	¿El laboratorio cuenta con jefe de producción, jefe de control de calidad y director técnico, siendo éstos profesionales Químicos o Bioquímico Farmacéuticos?			
6.1.3	¿Los procesos de fabricación están claramente definidos, revisados y demuestran ser capaces de manufacturar en forma consistente los medicamentos con el cumplimiento de sus especificaciones?			
6.1.4	¿Las condiciones de almacenamiento y distribución de los productos son las adecuadas para mantener su calidad?			
6.1.5	¿Son validados los pasos críticos del proceso de fabricación y los cambios significativos al proceso?			
6.1.6	¿Las instrucciones y procedimientos son redactados claramente?			
6.1.7	¿Los operadores cuentan con la capacitación necesaria para ejecutar correctamente los procedimientos?			
6.1.8	¿Se mantienen registros durante la fabricación, que demuestren que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones han sido efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas?			
6.1.9	¿Los registros de producción, control y distribución permiten conocer la historia completa de un lote, garantizando la trazabilidad del producto?			

ANEXO 3

6.2	MATERIALES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
6.2.1	¿Entran en contacto directo con el producto los materiales usados en las operaciones de limpieza, lubricación del equipamiento y control de vectores?			
6.2.2	¿Todos los materiales que ingresen a la entidad y los productos terminados son sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sean liberados para su uso o distribución?			
6.2.3	¿Todos los materiales y productos se almacenan 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?			
6.2.4	¿Las materias primas y materiales de envase que han sido expuestos a condiciones de almacenamiento diferentes a las establecidas no son 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?			
6.2.5	¿El agua usada en la fabricación de medicamentos homeopáticos es la adecuada según el uso previsto?			
6.2.6	¿Se utiliza en la fabricación únicamente materiales que estén correctamente rotulados, conformes a sus especificaciones e identificados con respecto a su estado de inspección?			
6.2.7	¿El material no conforme con las especificaciones se encuentra 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?			
6.3	MATERIAS PRIMAS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA

ANEXO 3

6.3.1	a) ¿Cada lote de material de origen vegetal cuenta con una descripción clara de las características estipuladas en el literal 3.6.3.1 (Materias primas) del anexo 1?			
	b) ¿Al no contar con alguna característica estipulada en el literal 3.6.3.1 (Materias primas) del Anexo 1, cuenta con alguna justificación del caso?			
6.3.2	a) ¿El material de origen animal cumple con los sistemas de pruebas descritos para determinar la contaminación con virus patógenos para humanos y agentes que podrían transmitir la encefalopatía espongiforme animal?			
	b) ¿Cada lote de material de origen animal cuenta con una descripción clara de las características estipuladas en el literal 3.6.3.2 (Materias primas) del Anexo 1?			
	c) ¿Al no contar con alguna característica estipulada en el literal 3.6.3.2. (Materias primas) del Anexo 1, cuenta con alguna justificación del caso?			
6.3.3	a) ¿Las materias primas de material de origen humano se encuentran conformadas con las pautas nacionales u oficiales aprobadas y la documentación clara sobre el donante?			
	b) ¿Cada lote de material de origen humano cuenta con una descripción clara de las características estipuladas en el literal 3.6.3.3. (Materias primas) del Anexo 1?			
6.3.4	¿Otros materiales de origen biológico o biotecnológico cumplen con las regulaciones aplicables establecidas en el Point to consider on safety of homeopathic medicines from biological origin. Homeopathic Medicinal Product Working Group. WHO?			
6.3.5	¿Cada lote de material de origen mineral o químico cuenta con una descripción clara de las características estipuladas en el literal 3.6.3.5. (Materias primas) del Anexo 1?			
	b) ¿Al no contar con alguna característica estipulada en el literal 3.6.3.5. (Materias primas) del Anexo 1, cuenta con alguna justificación del caso?			

ANEXO 3

	a) ¿Las materias primas se adquirieron de los proveedores aprobados o directamente del fabricante?			
6.3.6	b) ¿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 quejas / reclamaciones o rechazos, son acordados contractualmente entre el fabricante y el proveedor?			
6.3.7	¿La adquisición de las materias primas involucra a personal que posean conocimientos generales y específicos acerca de los productos y sus proveedores?			
6.3.8	a) ¿Todos los materiales recibidos son revisados o chequeados para asegurar que el envío corresponda al pedido?			
	b) ¿Los contenedores son limpiados y mantienen la información original de forma visible?			
6.3.9	¿Cualquier daño o problema en los contenedores que pueda afectar adversamente la calidad de un producto ha sido registrado e informado a la Dirección de Calidad?			
6.3.10	¿Las materias primas que se encuentran en el área de almacenamiento poseen como mínimo en su etiqueta la información estipulada en el literal 3.6.3.10 (Materias primas) del Anexo 1?			
6.3.11	¿Se utilizan exclusivamente materias primas liberadas por Calidad y que no han sobrepasado su fecha de vencimiento?			
6.3.12	¿Las materias primas son expedidas o dispensadas únicamente por las personas designadas, de conformidad con el procedimiento escrito, asegurando que dichos materiales son exactamente pesados, medidos y colocados en envases limpios y adecuadamente etiquetados?			
6.3.13	¿Cuenta con registro del peso o volumen de cada material dispensado?			
	¿Se presentan los datos estipuladas en el literal 3.6.3.14. (Materias primas) del Anexo 1?			

6.3.14	b) ¿Al no contar con alguno de los datos estipulados en el literal 3.6.3.14. (Materias primas) del Anexo 1, cuenta con alguna justificación del caso?			
6.4	MATERIAS PRIMAS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
6.4.1	¿Los materiales de envase impresos se almacenan en condiciones seguras y se impide el paso a personas no autorizadas?			
6.4.2	¿Cuentan con registro de destrucción de todo material de envase primario o impreso desactualizado u obsoleto?			
6.4.3	¿Los productos y materiales de envase son revisados respecto a su cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, antes de su envío al departamento de envase?			
7.0	CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
7.1	¿Los elementos claves del programa de calificación y validación se encuentran claramente definidos y documentados en el Plan Maestro de Validación?			
7.2	¿Se encuentra calificado y validado cualquier cambio significativo en las instalaciones, sistemas, equipos, materiales o procesos que pueda tener un impacto directo o indirecto en la calidad del producto en el contexto de las operaciones?			
7.3	a) ¿La reproducibilidad y consistencia de un proceso, se valida utilizando equipos validados, de conformidad con el procedimiento establecido?			
	b) ¿Se valida la reproducibilidad como mínimo tres veces de forma consecutiva para garantizar la calidad, eficacia y seguridad entre los lotes?			
	c) ¿Los lotes realizados para la validación del proceso son del mismo tamaño que los lotes previstos a escala industrial?			
7.4	¿Los equipos de producción incluido el sistema de apoyo crítico cuenta con su respectiva calificación?			
	¿Se justifica la validación de los procesos de fabricación para productos homeopáticos?			

7.5	¿El informe escrito, se encuentra debidamente firmado y fechado por las personas designadas, y resume los resultados y las conclusiones obtenidos durante la validación / calificación?			
	¿Los resultados son evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación definidos en el protocolo?			
7.6	¿Los procesos y procedimientos se establecen sobre la base de los resultados de la validación ejecutada?			
8.0	EQUIPAMIENTO			
8.1	GENERALIDADES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
8.1.1	a) ¿Los equipos están diseñados, construidos, ubicados, adaptados y mantenidos de conformidad a las operaciones que se realizan en los mismos?			
	b) ¿El diseño y ubicación de los equipos reduce al mínimo el riesgo de errores y permite una limpieza y mantenimiento efectivos, evitando la contaminación cruzada, la acumulación de polvo y suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre calidad de los productos?			
8.1.2	¿Se encuentran identificadas claramente las tuberías respecto a su contenido, utilizando preferiblemente el código internacional de colores y, donde aplique la dirección del flujo?			
8.1.3	¿Se encuentra establecido programas de mantenimiento de los equipos?			
8.1.4	¿Se utiliza únicamente equipos limpios y secos que no constituyan una fuente de contaminación?			
8.1.5	¿Las partes de los equipos que entran en contacto directo con el producto no son reactivas, aditivas ni absorbentes, y son fácilmente accesibles para la limpieza o removibles?			
8.1.6	¿Los equipos defectuosos o que ya no se utilizan, son removidos de las áreas de producción y control de la calidad o se encuentran claramente identificados como defectuosos para prevenir su uso?			

ANEXO 3

8.1.7	¿Se limpia el equipamiento entre las producciones de los diferentes medicamentos homeopáticos, siguiendo procedimientos de limpieza validados, previniendo la contaminación cruzada?			
	¿Los instrumentos de limpieza y lavado que se seleccionan no constituyen una fuente de contaminación?			
8.1.8	¿Se conservan limpios, secos y protegidos los equipos y accesorios?			
8.1.9	¿Los sistemas de tratamiento y producción de agua, incluyendo las tuberías de conducción garantizan la calidad y la conformidad del producto terminado?			
8.1.10	¿Se realizan desinfecciones periódicas, de conformidad con los procedimientos y cronogramas definidos?			
8.2	EQUIPOS DE MEDICIÓN Y ENSAYO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
8.2.1	¿Los equipos de medición y ensayo se encuentran identificados?			
8.2.2	¿Cuenta con un programa de calibración para las balanzas y otros equipos de medición de rango y precisión adecuados que son utilizados en las operaciones de producción y control?			
8.2.3	¿Los equipos están identificados respecto al estado de la calibración?			
8.2.4	¿El fabricante conserva los certificados de calibración emitidos por las autoridades metrológicas con la información pertinente actualizada?			
8.2.5	¿Los registros de la calibración de los medios de medición se encuentran disponibles para el personal que los utiliza y para las personas responsables de la calibración de los mismos?			
8.3	EQUIPOS PARA PRODUCTOS ESTÉRILES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
8.3.1	¿Está restringido el paso de las bandas transportadoras desde áreas limpias grado (B) o (A) hacia un área de proceso de menor grado de limpieza de aire o en su defecto dicha banda es sometida a esterilización continua?			

ANEXO 3

8.3.2	¿Los equipos utilizados en el procesamiento de productos estériles son efectivamente esterilizados?			
8.3.3	¿Los equipos de las áreas limpias cuentan con servicios que permiten realizar la operación, el mantenimiento y la reparación desde fuera del área?			
8.3.4	¿Los equipos retirados y desmontados para operaciones de mantenimiento son efectivamente esterilizados antes de su reensamblaje?			
8.3.5	¿Cuándo se realiza el mantenimiento de equipos en áreas limpias los instrumentos y las herramientas a ser usados son sometidos a limpieza y desinfección apropiada?			
8.3.6	¿El área es limpiada y desinfectada después de adelantar trabajos de mantenimiento y antes de reiniciar procesos?			
8.3.7	¿Todos los equipos, incluyendo los esterilizadores, sistemas de filtración de aire, filtros de gases y de venteo, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua están sujetos a mantenimiento planificado, validación y seguimiento documentado?			
8.3.8	¿El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida de manera que se previene el crecimiento de microorganismos como por ejemplo circulación constante a temperatura superior a 70°C o a no más de 4°C?			
9.0	INSTALACIONES			
9.1	CONSIDERACIONES GENERALES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
9.1.1	¿Las instalaciones están localizadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que son apropiadas para las operaciones que se realizan, evitando la contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos?			

ANEXO 3

9.1.2	¿Las instalaciones se encuentran diseñadas y equipadas de tal forma que aseguran la protección contra la entrada de insectos y otros vectores?			
9.1.3	¿Disponen de un programa seguro que no altera la calidad de los productos para el control de plagas?			
9.1.4	a) ¿Las instalaciones están diseñadas para asegurar el flujo lógico de los materiales y personal?			
	b) ¿Se encuentra definidos y documentados los flujos de personal, material (limpio y sucio), procesos y desechos?			
9.1.5	¿El acceso a las áreas y la utilización de cada local, es definido y controlado, de forma que se impide el ingreso y el tránsito de personas no autorizadas?			
9.1.6	¿Las instalaciones se encuentran en buen estado de conservación y aseguran que las operaciones de mantenimiento y reparación no representen ningún peligro para la calidad de los productos?			
9.1.7	¿Se mantiene registros de limpieza y desinfección de las áreas de acuerdo a los procedimientos escritos?			
9.1.8	¿Los alrededores de las instalaciones se encuentran libres de elementos insalubres o que pueden influir negativamente en la calidad de los productos?			
9.1.9	¿El suministro eléctrico de las instalaciones, así como la iluminación, temperatura, humedad y ventilación son los adecuados?			
9.1.10	a) ¿Son calificados y monitoreados periódicamente los sistemas de apoyo (por ejemplo, agua de uso farmacéutico, vapor, aire comprimido, sistema de calefacción, ventilación y acondicionamiento del aire, gases)?			
	b) ¿Cuándo se excenden los límites de aceptación, se toman acciones?			
9.2	ÁREAS AUXILIARES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
9.2.1	¿Las áreas de comedor y descanso están separadas de las instalaciones de producción y control?			

9.2.2	a) ¿Es fácilmente accesible a las instalaciones para el cambio y la conservación de la ropa, así como los baños, duchas o servicios sanitarios y corresponden con el número de trabajadores?			
	b) ¿Los baños se comunican directamente con las áreas de producción o almacenamiento?			
	c) Los baños están abastecidos de materiales para el lavado, desinfección y secado de las manos?			
9.2.3	a) ¿Las áreas de mantenimiento y talleres están separadas de las áreas de producción?			
	b) ¿Existen cuartos separados o armarios reservados exclusivamente para las herramientas, partes de equipos y repuestos, en el área de producción?			
9.2.4	¿Las áreas de almacenamiento poseen la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de diversas categorías de materiales y productos y cumple con la separación requerida?			
9.2.5	a) ¿Se toman las medidas necesarias para evitar el contacto de los productos almacenados con campos electromagnéticos y olores fuertes en las áreas destinadas para el almacenamiento de los productos terminados, intermedios y tinturas madres?			
	b) Se cumplen las condiciones de almacenamiento definidas para cada uno de los productos?			
9.3	ÁREAS DE ALMACENAMIENTO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
9.3.1	a) ¿Las áreas de almacenamiento se encuentran limpias, secas, suficientemente iluminadas y dentro de los límites de temperatura aceptables?			
	b) ¿Se asegura de manera constante, supervisada y documentada el cumplimiento de condiciones de almacenamiento especiales, como aquellas relacionadas con la temperatura y la humedad?			

ANEXO 3

9.3.2	a) ¿Las áreas de recepción y despacho se encuentran debidamente separadas y diseñadas para resguardar los productos y materiales de las condiciones climáticas adversas?			
	b) ¿Se han equipado y diseñado las áreas de recepción de manera que los recipientes de los materiales recibidos puedan ser limpiados, incluso antes de su almacenamiento?			
9.3.3	¿Las áreas de cuarentena están adecuadamente separadas, cuentan con señalización clara y su acceso está restringido exclusivamente al personal autorizado?			
9.3.4	a) ¿Se asegura la segregación adecuada en el almacenamiento de materiales o productos que hayan sido rechazados, retirados del mercado o devueltos?			
	b) ¿Las áreas designadas para el almacenamiento de estos materiales cuentan con una señalización adecuada, y se restringe el acceso a dicho espacio únicamente al personal autorizado?			
9.3.5	¿Está limitado el acceso al área de almacenamiento de muestras de retención de materias primas y productos terminados exclusivamente al personal autorizado del departamento de calidad?			
9.3.6	¿Está prohibido almacenar productos alimenticios en las áreas designadas para el almacenamiento de materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y productos terminados?			
9.4	ÁREAS DE SECADO Y MOLIENDA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
	a) ¿Las áreas destinadas al secado y molienda de materiales utilizados para la obtención de tinturas madres están separadas e independientes de otras áreas de producción?			

ANEXO 3

9.4.1	b) ¿Están diseñadas específicamente para este propósito, incluyendo dispositivos o equipos especiales para el control y extracción de polvo, con el fin de minimizar el riesgo de contaminación en otras áreas y preservar el medio ambiente?			
9.4.2	¿La manipulación de materiales de origen animal y/o biológico se lleva a cabo en áreas calificadas, adecuadas según la naturaleza del material, y preferiblemente, estas áreas están físicamente separadas de las áreas productivas?			
9.5	ÁREAS DE PRODUCCIÓN	SI	NO	NC
	REQUERIMIENTO			
9.5.1	¿Las instalaciones están organizadas de manera preferente para que la producción se lleve a cabo en áreas conectadas de manera lógica, siguiendo la secuencia de las operaciones y cumpliendo con los requisitos de limpieza?			
9.5.2	¿La disposición del espacio de trabajo y almacenamiento de los productos en proceso, se han diseñado de manera que permite una ubicación lógica y ordenada de equipos y materiales, garantizando la reducción al mínimodel 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?			
9.5.3	¿Las materias primas, materiales de envase primarios, productos intermedios o a granel que están expuestos al ambiente, cuentan con superficies interiores (paredes, pisos y techos) lisas, sin grietas, aberturas ni hendiduras y sin desprendimiento de partículas, permitiendo así una fácil y efectiva limpieza y, si es necesario, desinfección?			
9.5.4	a) ¿Están diseñadas y ubicadas las tuberías, conductos, luminarias, interruptores de luz, puntos de ventilación y otros servicios de manera que se evite la presencia de curvas o desniveles difíciles de limpiar?			

	b) ¿Se garantiza el acceso desde el exterior de las áreas de producción para facilitar reparaciones y mantenimiento cuando sea necesario?			
9.5.5	¿Los drenajes han sido diseñados y equipados adecuadamente para prevenir contracorrientes o reflujos, y cuentan con un tamaño apropiado para su funcionamiento eficiente?			
9.5.6	a) ¿Las áreas de producción cuentan con ventilación y sistemas de manejo de aire adecuados para los productos manipulados, las operaciones realizadas y el entorno exterior?			
	b) ¿Se lleva a cabo un monitoreo regular de estas áreas tanto durante los períodos de producción como en los períodos de no producción para garantizar el cumplimiento de las especificaciones de diseño?			
9.5.7	¿Están diseñadas y ubicadas las instalaciones para el envasado de medicamentos homeopáticos de manera que se prevengan mezclas o contaminaciones cruzadas?			
9.5.8	¿Las áreas de producción están adecuadamente iluminadas, especialmente en aquellas áreas donde se llevan a cabo controles visuales en línea?			
9.6	INSTALACIONES PARA PRODUCTOS ESTÉRILES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
9.6.1	¿Las áreas grado (A) y (B) están diseñadas para que todas las operaciones sean observadas desde afuera?			
9.6.2	¿En las áreas limpias las superficies expuestas son lisas, impermeables y sin grietas y resistentes a las sustancias de limpieza y desinfección durante la aplicación repetida?			
9.6.3	¿Las instalaciones tienen un número mínimo de estantes anaqueles, equipos y repisas para evitar la acumulación de polvo?			
9.6.4	¿Están libres de lugares donde no se puede acceder la limpieza?			

ANEXO 3

9.6.5	¿Las puertas abatibles abren hacia el lado de mayor presión y cuentan con mecanismos de cierres mecánicos o automáticos?			
9.6.6	¿El diseño de las puertas evita espacios que no puedan limpiarse?			
9.6.7	¿En caso de existir cielos rasos los mismos son sellados herméticamente?			
9.6.8	¿Las instalaciones de tuberías y ductos están instaladas de tal manera que no generen espacios de difícil limpieza?			
9.6.9	¿Los accesorios y tuberías sanitarias se usan y se evitan las conexiones de tuberías tipo rosca?			
9.6.10	¿Están excluidos los sumideros y drenajes en las áreas (A) y (B) donde se desarrollan operaciones asépticas?			
9.6.11	¿En caso de haberse instalado están diseñadas, ubicadas y son mantenidas para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica y cuentan con trampas de cierre para evitar el reflujo?			
9.6.12	¿Los canales ubicados en el piso son de tipo abierto de fácil limpieza y están conectados con drenajes fuera del área?			
9.6.13	¿Los vestidores destinados al cambio de ropa están diseñados como esclusa de aire y se usan para separar diferentes etapas del cambio?			
9.6.14	¿Los vestidores están dotados con sistema de ventilación de aire filtrado?			
9.6.15	¿Los Vestuarios son diseñados de un tamaño suficiente para permitir la facilidad de cambio de ropa?			
9.6.16	¿Los Vestuarios están equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de la ropa antes de abandonar el vestuario?			
9.6.17	¿Los productos fabricados requieren el uso de vestidores con entrada y salida independiente para las áreas limpias?			
9.6.18	¿Está restringida la presencia de lavamanos en áreas donde se desarrollan procesos asépticos y estos se ubican en los vestidores solamente, en donde se hace la primera etapa de cambio de ropa?			

ANEXO 3

9.6.19	¿Está establecido mecanismo (interbloqueo) para evitar la apertura de puertas de las esclusas simultáneamente?			
9.6.20	¿Las áreas de trabajo mantienen una presión positiva con relación a las áreas de trabajo de menor clasificación mediante el suministro de aire?			
9.6.21	¿Para el caso de productos patógenos altamente tóxicos, radiactivos, materiales víricos o bacterianos vivos, existe un diseño especial de diferencial de presiones y de sistemas de suministro de aires?			
9.6.22	¿Entre las áreas donde el diferencial de presión es importante están instalados medidores de diferenciales de presión y las lecturas son registradas regularmente?			
10.0	SANITIZACIÓN E HIGIENE			
10.1	GENERALIDADES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NA
10.1.1	a) ¿Se llevan a cabo procesos de sanitización e higiene durante la fabricación a través de la validación de limpieza?			
	b) ¿Existe un registro de estos procesos, y se proporciona capacitación al personal para asegurar la correcta realización de dichos procesos de limpieza?			
10.1.2	¿Está establecida la información sobre los agentes de limpieza, su concentración, el equipo utilizado, los procedimientos y el período de limpieza en su protocolo correspondiente?			
10.1.3	¿Se han implementado procedimientos de higiene que el personal debe seguir antes de iniciar la fabricación del producto?			
10.1.4	¿Se han establecido procedimientos para el monitoreo, registro y validación del sistema de tratamiento y suministro de agua utilizado en la fabricación de productos homeopáticos?			
10.1.5	¿Los desechos de la unidad de fabricación se eliminan regularmente para mantener un nivel de higiene en el área de fabricación?			
10.1.6	¿Se dispone con contenedores de basura que estén tapados, claramente identificados y limpios?			

10.1.7	¿Los contenedores de basura se vacían cada vez que sea necesario o, como mínimo, diariamente?			
10.1.8	¿Se realiza el control de los vectores y verificación de la eficacia de dichos procedimientos?			
10.2	TRATAMIENTO DE DESECHOS Y RESIDUALES			
10.2.1	¿Se han establecido y actualizado procedimientos y registros adecuados para asegurar el tratamiento adecuado de los desechos y residuos generados durante la fabricación, con el objetivo de prevenir posibles riesgos para el personal, el medio ambiente o los productos?			
10.2.2	¿Está prohibida la acumulación de desechos, y en caso de que no sea posible eliminarlos de inmediato, se han implementado las medidas necesarias para su almacenamiento adecuado y seguro?			
10.2.3	¿El fabricante asegura que los desechos tóxicos y/o inflamables se encuentran almacenados en contenedores apropiados, separados y cerrados, conforme a la legislación vigente?			
10.2.4	¿El fabricante cumple con las normas y regulaciones vigentes en el país para la protección del medio ambiente, según lo establecido por la autoridad competente en dicha actividad?			
10.3	MATERIALES DE DESECHO			
10.3.1	a) ¿Se han tomado las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados?			
	b) ¿Los contenedores destinados para sustancias tóxicas y materiales inflamables cumplen con un diseño adecuado, están separados y cerrados de acuerdo con la legislación nacional?			
10.3.2	¿Está prohibida la acumulación de materiales de desecho, y se recolectan en recipientes adecuados para su remoción o traslado a puntos de recolección fuera de los edificios?			
	¿Estos materiales se disponen o eliminan de manera inocua y sanitaria en intervalos regulares y frecuentes?			

11.0	PRODUCCIÓN			
11.1	GENERALIDADES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
11.1.1	¿Las operaciones de producción siguen procedimientos claramente definidos, de acuerdo con las autorizaciones de fabricación y comercialización, con el objetivo de garantizar que los productos cumplan con los requisitos de calidad establecidos?			
11.1.2	¿Se asegura de que las diferentes etapas de fabricación no sean afectadas por campos electromagnéticos generados por equipos como computadoras, refrigeradores u otros dispositivos, ni por daños en estos equipos que puedan alterar la estabilidad y/o composición energética de los medicamentos homeopáticos?			
11.1.3	a) ¿Se evitan, en la medida de lo posible, las desviaciones de las instrucciones o procedimientos establecidos?			
	b) En caso de que ocurra alguna desviación, ¿se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento escrito?			
11.1.4	¿Cuando es necesario, se realiza el control de los rendimientos y la reconciliación de las cantidades para garantizar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables?			
11.1.5	¿Se evita realizar operaciones con diferentes productos de forma simultánea o consecutiva en la misma habitación o área, a menos que se haya asegurado que no existe riesgo de mezcla, confusión o contaminación cruzada?			
11.1.6	a) ¿Durante todo el proceso, se etiquetan o identifican adecuadamente los materiales, recipientes a granel, equipos principales, áreas y líneas de envase con respecto al producto o material en proceso y número de lote?			
	b) ¿Esta indicación también incluye la etapa en la que se encuentra la producción?			
11.1.7	¿Las áreas dedicadas a la fabricación de medicamentos homeopáticos están destinadas exclusivamente para dicho fin, por la naturaleza de los productos?			

ANEXO 3

11.1.8	¿Se realizan los controles de proceso de producción dentro del área en la medida de lo posible, y el desarrollo de estos controles no tienen ningún efecto adverso sobre la calidad de otros productos, como mezcla o contaminación cruzada?			
11.1.9	¿Los sistemas de agua de uso farmacéutico aseguran una producción consistente de agua que cumple con las especificaciones según el uso previsto y no ponen en riesgo la cantidad diseñada en el producto final?			
11.1.10	¿Se toman precauciones especiales para prevenir la generación y diseminación de polvo al utilizar materiales y productos secos?			
	¿Se implementan las disposiciones necesarias para un adecuado control del aire, como el suministro y la extracción de aire de calidad requerida?			
11.1.11	¿Cuando se realiza una o más etapas de fabricación (dispensación, producción, envasado) de medicamentos homeopáticos cuyos componentes corresponden a sustancias muy potentes o tóxicas (sarcodes o nosodes), que pueden generar un riesgo para otros productos, se cuenta 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, evitando riesgos de contaminación desde y hacia dichas áreas y productos?			
11.1.12	¿Se evita la contaminación de una materia prima o producto por otro material o producto?			

11.1.13	<p>¿Se evita la contaminación cruzada mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas apropiadas, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Las instalaciones, tienen un flujo unidireccional del personal, materias primas, materiales y desechos; ii. Las esclusas de aire están diseñadas apropiadamente, con diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción del aire; iii. Se minimiza el riesgo de contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente no tratado; iv. Se utiliza la vestimenta protectora adecuada en las áreas donde los productos o materiales son manipulados; v. Se sigue 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? 			
11.1.14	<p>¿Se verifica periódicamente la efectividad de las medidas para prevenir la contaminación cruzada, de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación?</p>			
11.2	OPERACIONES DE PRODUCCIÓN			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
11.2.1	<p>¿Se adoptan las medidas necesarias, antes de iniciar cualquier operación de producción asegurando que el área de trabajo y los equipos están limpios y libres de materiales de partida, productos, etiquetas o documentos innecesarios para la nueva operación?</p>			
11.2.2	<p>¿Existen controles de proceso y ambientales que se desarrollan y registran durante las operaciones de producción?</p>			
11.2.3	<p>¿Existen medidas para indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios de apoyo, como en la provisión de agua, vapor o gas?</p>			

ANEXO 3

11.2.4	¿Se han adoptado medidas para indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios de apoyo, como en la provisión de agua, vapor o gas?			
11.2.5	¿Se limpian los recipientes o envases antes de las operaciones de llenado?			
11.2.6	¿Se registra e investiga cualquier desviación significativa del rendimiento esperado?			
11.2.7	a) ¿Se ha establecido procedimientos escritos para la higienización y conservación de las tuberías de distribución del agua?			
	b) Así mismo, ¿Se detalla las limitaciones de acción en relación con la contaminación microbiológica, y las medidas que deben adoptarse según dichos procedimientos?			
11.2.8	a) ¿Se lleva a cabo la revisión diaria o antes del uso de los instrumentos para asegurar su adecuado funcionamiento?			
	b) Además, ¿se indican claramente en etiquetas adheridas a los instrumentos las fechas de calibración, mantenimiento y la fecha programada para la recalibración?			
11.3	REGISTRO DE PRODUCCIÓN DE LOTES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
11.3.1	a) ¿Se mantiene un registro de producción de lote para cada lote procesado, siguiendo las especificaciones aprobadas vigentes?			
	b) ¿Están diseñados estos registros de manera que se eviten errores durante el proceso?			
11.3.2	a) ¿Antes de iniciar cualquier proceso, se lleva a cabo la verificación para asegurar que el equipamiento y la estación de trabajo estén libres del producto anterior, así como de documentos o materiales no necesarios para el proceso planificado?			
	b) Además, ¿se registra esta verificación, incluyendo el estado de limpieza y la preparación del equipamiento para su uso?			

ANEXO 3

11.3.3	¿Durante el proceso, se registra la información relevante en el momento de cada acción, y una vez completado, el registro es fechado y firmado por la persona responsable de las operaciones de producción, como parte de las prácticas habituales de cumplimiento?			
11.4	REGISTRO DE ENVASADO DE LOTES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
11.4.1	¿Se mantiene un registro de envasado para cada lote o parte de lote procesado, siguiendo las instrucciones de envasado aprobadas?			
	¿Están diseñados estos registros de manera que se eviten errores durante el proceso de envasado?			
11.4.2	a) ¿Se realiza la verificación antes de que la operación de envasado comience para asegurar que el equipamiento y la estación de trabajo estén libres del producto anterior, así como de documentos o materiales no necesarios para el proceso planificado?			
	b) Además, ¿se registra esta verificación, incluyendo el estado de limpieza y la preparación del equipamiento para su uso, como parte de las prácticas habituales de cumplimiento?			
11.4.3	¿La información se registra en el momento de cada acción, incluyendo la fecha e identificación de la persona responsable mediante una firma, como parte de las prácticas habituales de cumplimiento?			
11.4.4	¿El producto terminado se libera para su distribución y comercialización únicamente después de ser formalmente aprobado por la persona autorizada para tal fin, como parte de los procedimientos de cumplimiento establecidos?			

11.4.5	¿La evaluación del producto terminado para su liberación abarca aspectos como las condiciones de producción, los resultados de la inspección y los ensayos realizados durante el proceso de fabricación, la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado, así como la concordancia y trazabilidad de los datos, según los procedimientos establecidos de cumplimiento?			
11.4.6	¿El certificado de calidad cuenta con la información mínima estipulada en el literal 3.11.4.6 (Registro de envasado de lotes), del Anexo 1?			
11.5	OPERACIONES DE ENVASADO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
11.5.1	a) ¿Se reduce al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones o mezcla de producto al establecer un programa de envase?			
	b) ¿Se llevan a cabo operaciones de envasado de un producto cerca del envasado de otro producto, y en caso afirmativo, se garantiza una separación física o un sistema alternativo para proporcionar seguridad equivalente?			
11.5.2	¿Antes de iniciar las operaciones, se adoptan las medidas necesarias de envase para garantizar 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 utilizados?			
11.5.3	¿Se exhibe el nombre y el número del lote del producto que se está manipulando en cada área o línea de envase?			
11.5.4	a) ¿Se lleva a cabo el etiquetado inmediatamente después de las operaciones de llenado y cierre de los envases?			
	b) ¿En caso de no ser posible el etiquetado inmediato, se implementan medidas adecuadas para garantizar la ausencia de mezclas o errores en el etiquetado?			

ANEXO 3

11.5.5	a) ¿Se comprueba y registra la correcta realización de cualquier operación de impresión, como el número de lote o la fecha de vencimiento, que se realice de forma independiente o durante el envasado?			
	b) ¿En el caso de impresión manual, se lleva a cabo una verificación a intervalos regulares?			
11.5.6	¿Se asegura que las muestras tomadas de la línea de envase no sean devueltas o reintegradas nuevamente a dicha línea?			
11.5.7	a) ¿Los productos que hayan experimentado algún evento inusual durante el envasado son reintroducidos al proceso únicamente después de ser inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado?			
	b) ¿Se mantiene un registro detallado de las operaciones relacionadas con la reintroducción de estos productos al proceso después de la inspección y aprobación correspondiente?			
11.5.8	a) ¿Se han establecido procedimientos escritos para llevar a cabo la reconciliación de las etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas?			
	b) ¿Se investigan y registran todas las discrepancias significativas o inusuales observadas durante la reconciliación de la cantidad de producto a granel, los materiales de envase impresos y la cantidad de unidades producidas según los procedimientos establecidos?			
11.5.9	a) ¿Después de finalizar la operación de envasado, se eliminan todos los materiales de envase que hayan sido loteados?			
	b) ¿Se registra la destrucción de los materiales de envase loteados una vez que han sido eliminados?			
11.6	CONTROL DE PRODUCTO NO CONFORME			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
11.6.1	a) ¿El fabricante ha establecido procedimientos para el control de productos no conformes?			
	b) ¿Existen registros actualizados que documenten el control de productos no conformes?			

	c) ¿Se describen claramente las responsabilidades y autoridades relacionadas con el tratamiento de productos no conformes en los procedimientos establecidos por el fabricante?			
	a) ¿El control de materiales no conformes involucra la identificación y documentación adecuada de estos materiales?			
	b) ¿Se lleva a cabo una investigación de las causas de los materiales no conformes?			
11.6.2	c) ¿Existe una evaluación de los materiales no conformes y se procede con su separación y tratamiento de manera adecuada?			
	d) ¿Se notifica a las áreas pertinentes sobre la presencia de materiales no conformes y las acciones tomadas al respecto?			
	a) ¿Se documentan por escrito las investigaciones realizadas sobre materiales no conformes?			
11.6.3	b) ¿Estos registros contienen las conclusiones derivadas de la investigación?			
	c) ¿Se detallan las acciones de seguimiento?			
	a) ¿Se considera la posibilidad de que otros lotes puedan verse afectados si se detecta o se sospecha de una no conformidad en un lote específico?			
11.6.4	b) ¿Se establecen medidas para el control de otros lotes que podrían haber sido afectados, en caso de detectarse una no conformidad en un lote o si existe sospecha de la misma?			
	a, ¿La Dirección de Calidad coordina de manera efectiva el tratamiento de las no conformidades en la empresa?			
11.6.5	b, ¿Se encarga la Dirección de Calidad de aprobar las decisiones propuestas en relación con el tratamiento de las no conformidades?			

11.6.6	¿Existe un registro documentado que demuestre la acción de destrucción del producto no conforme, en caso de que esa sea la decisión tomada?			
12.0	PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTÉRILES			
12.1	GENERALIDADES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
12.1.1	¿El test de esterilidad al producto terminado es considerado como un último ensayo de una serie de controles para asegurar la esterilidad?			
12.1.2	¿La prueba de esterilidad y endotoxinas esta validada por producto?			
12.1.3	¿Las muestras tomadas para análisis de control de calidad para la prueba de esterilidad son representativas de todo el lote y se toman de acuerdo al riesgo de contaminación?			
12.1.4	¿Para los productos llenados asépticamente las muestras son tomadas al principio, mitad, final y durante las interrupciones del proceso del llenado?			
12.1.5	¿Para los productos esterilizados terminalmente por calor húmedo y seco, las muestras tomadas incluyen el punto más frío del sistema de esterilización?			
12.1.6	¿Para el caso de productos con esterilización terminal, el ciclo de esterilización se encuentra validado?			
12.1.7	¿Para el caso de productos procesados asépticamente, el llenado aséptico validado se encuentra realizado al menos cada seis meses?			
12.1.8	¿Existen registros de los monitoreos de las condiciones ambientales, superficie y personal del área de llenado para cada lote de fabricación?			
12.1.9	¿Se usa una farmacopea oficial para la validación y ejecución de la prueba de esterilidad?			
12.1.10	¿Se realiza prueba de endotoxinas bacterianas para: agua para inyección y producto terminado?			

ANEXO 3

12.1.11	¿En caso de resultados de análisis por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias?			
12.1.12	¿En caso de utilizar métodos alternativos a los de las farmacopeas los mismos se encuentran validados, justificados y autorizados?			
12.2	MANUFACTURA DE PREPARACIONES ESTÉILES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
12.2.1	¿Se encuentran clasificadas las áreas limpias para la preparación de productos estériles?			
12.2.2	¿Para la manufactura de productos estériles cuentan con cuatro grados de áreas limpias?			
12.2.3	¿En grado A se realizan las operaciones de alto riesgo como el llenado aséptico y conexiones asépticas, normalmente tales operaciones se realizan en estaciones de trabajo de flujo de aire			
12.2.4	¿La uniformidad y la eficacia del flujo unidireccional del aire esta soportada en pruebas visuales?			
12.2.5	¿El área circundante al área de preparación y llenado aséptico (grado A) corresponde a grado (B)?			
12.2.6	¿Los procesos y etapas menos críticas del proceso de manufactura de productos estériles se llevan a cabo en áreas Grado C y D?			
12.2.7	¿Los procesos de llenado aséptico y manejo de condiciones asépticas son llevados a cabo en zonas grado A?			
12.2.8	¿Los filtros de partículas de alta eficiencia son sometidos a pruebas de fugas durante su instalación de acuerdo con la norma ISO 14644 y son verificadas con una periodicidad de 6 a 12 meses como máximo?			
12.2.9	¿La prueba de fugas se realiza teniendo en cuenta tanto la superficie filtrante como el marco de los filtros?			

12.2.10	¿El aerosol seleccionado para la prueba de fuga de los filtros HEPA, no promueve el crecimiento microbiano y está compuesto por un número suficiente de partículas con el tamaño apropiado?			
12.2.11	¿Son considerados otros monitoreos microbiológicos después de la validación de los sistemas o después de la limpieza y desinfección?			
12.2.12	¿Si los resultados del monitoreo exceden los límites definidos se inicia una investigación y se toman las acciones correctivas, acorde al procedimiento establecido?			
12.2.13	¿En caso de resultados por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias de acuerdo a un procedimiento establecido?			
12.3	PRODUCTOS DE ESTERILIZACIÓN TERMINAL			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
12.3.1.	¿Los componentes de la mayoría de estos productos son alistados por lo menos en área grado D?			
12.3.2.	¿El llenado de productos para esterilización terminal se realiza al menos en áreas grado (C)?			
12.3.3.	¿La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones se realiza en áreas con ambiente al menos grado (C) antes de la esterilización terminal?			
12.4	PREPARACIONES ASEPTICAS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
12.4.1	¿Los materiales después del lavado son manejados en ambientes al menos grado (D)?			
12.4.2	¿La manipulación de materiales y componentes estériles de partida es realizada en grado A y ambiente circulante grado B o en su defecto son sometidos a esterilización o filtración esterilizante?			
12.4.3	¿La preparación de las soluciones para ser esterilizadas por filtración son realizadas al menos en ambiente grado (C)?			
12.4.4	¿Si las soluciones no son sometidas a filtración esterilizante, la preparación de los materiales y productos es realizada en ambiente grado (A) con circundante ambiente grado (B)?			

ANEXO 3

12.4.5	¿La manipulación y llenado de productos preparados asépticamente, así como la manipulación de equipos estériles expuestos es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B)?			
12.4.6	¿El transporte de envases parcialmente cerrados (como aquellos usados en proceso de liofilización) antes del taponado completo es realizado en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado B, o en su defecto transferidos en bandejas selladas en ambiente grado (B)?			
12.4.7	¿La preparación y llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B), Cuando el producto es expuesto y subsecuente filtrado?			
12.5	PROCESAMIENTO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
12.5.1	¿Se toman las precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso incluyendo las etapas previas a la esterilización?			
12.5.2	¿La validación del procesamiento aséptico simula todos los pasos rutinarios lo más fiel posible a la manufactura del producto (para procesos como liofilización, adiciones asépticas y otras, son simuladas de tal forma que no se afecten las propiedades del medio nutritivo)?			
12.5.3	¿El proceso de la validación incluye tres simulaciones consecutivas satisfactorias?			
12.5.4	¿El ensayo de la simulación del proceso es repetido a intervalos definidos y después de cualquier cambio significativo en equipos y procesos, sistemas de aire filtrado? ¿El proceso de simulación incorpora actividades e intervenciones que puedan ocurrir durante la producción normal también como las que se puedan presentar en el peor de los casos? ¿La simulación es representativa de cada turno y cada cambio de turno de personal?			

ANEXO 3

12.5.5	¿Para cualquier tamaño, si encuentra contaminaciones microbiológicas esporádicas en los muestreos ambientales se realiza una investigación? ¿Cuándo son frecuentes se incluye el impacto potencial del aseguramiento de la esterilidad a lotes manufacturados desde el último llenado aséptico exitosamente realizado?			
12.5.6	¿Se toman especiales cuidados para asegurar que la validación no comprometa los procesos?			
12.5.7	¿Se monitorea el cumplimiento de las especificaciones químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas, Cuando lo requiera, a los diferentes tipos de agua?			
12.5.8	¿El agua cumple con las especificaciones apropiadas para su uso acorde a las farmacopeas oficiales?			
12.5.9	¿Se mantienen los registros de los monitoreos químicos, microbiológicos, endotoxina bacterianas del agua grado farmacéutico de acuerdo a su uso y de cualquier acción tomada Cuando se encuentran resultados por fuera de especificación?			
12.5.10	¿Las actividades en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas son mantenidas al mínimo?			
12.5.11	¿El movimiento del personal en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas es controlado y metódico?			
12.5.12	¿Las condiciones de temperatura y humedad son cómodas para personal operativo?			
12.5.13	¿Está restringida la presencia de los materiales y recipientes que desprenden partículas en áreas limpias y prohibidas en especial durante el proceso aséptico?			
12.5.14	¿Después de la limpieza final de los componentes, los contenedores de producto intermedio y equipos son manipulados de tal manera que no se contaminen?			

ANEXO 3

12.5.15	¿El estado del procesamiento, los componentes, producto intermedio, contenedores y equipos están adecuadamente identificados?			
12.5.16	¿Todas las soluciones parenterales y en particular las de gran volumen son pasadas por filtros esterilizantes y de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado?			
12.5.17	¿Todos los componentes, recipientes de producto a granel, y cualquier otro artículo necesario en las áreas limpias donde se efectúen procesos asépticos son esterilizados y pasados a través de esterilizadores de dos puertas empotrados en la pared?			
12.6	ESTERILIZACIÓN			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
12.6.1	¿Se realiza esterilización terminal en el producto terminado a menos que las características del producto determinen otro método de esterilización? ¿Es correctamente justificado?			
12.6.2	¿Existen especificaciones microbiológicas para los materiales de partida y éstas son las mínimas posibles?			
12.6.3	¿Se cuenta con los soportes para definir las especificaciones microbiológicas de los materiales de partida?			
12.6.4	¿Todos los procesos de esterilización se encuentran validados?			
12.6.5	¿El método de esterilización es acorde a las farmacopeas oficiales o desarrollo propio? Nota: Se debe tener en cuenta que el método de irradiación UV NO es aceptable como un método de esterilización.			
12.6.6	¿El método de esterilización adoptado es adecuado para el producto?			
12.6.7	¿El método de esterilización adoptado es eficaz para alcanzar las condiciones de esterilización en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada?			

ANEXO 3

12.6.8	¿La eficacia del método de esterilización incluye la medición de indicadores físicos e indicadores biológicos Cuando sea adecuado?			
12.6.9	¿Esta implementado un método para diferenciar los productos que han sido esterilizados de los que no han sido?			
12.6.10	¿Los registros de cada ciclo de esterilización están disponibles?			
12.6.11	¿Los registros de cada ciclo de esterilización se tienen en cuenta para la liberación del lote? ¿Está documentado el procedimiento de liberación de los lotes?			
12.7	ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
12.7.1	¿El método de cierre de los envases se encuentra validado?			
12.7.2	¿Existe un procedimiento para el muestreo y chequeo de la integridad del cierre de los envases?			
12.7.3	¿Los envases cerrados herméticamente al vacío son muestreados y analizados para determinar si el vacío se mantiene después de un tiempo predeterminado?			
12.7.4	¿Los productos parenterales son inspeccionados individualmente?			
12.7.5	¿Si la inspección es visual son adecuadas y controladas las condiciones de iluminación y fondo?			
12.7.6	¿Los envases que son cerrados por fusión, ampollas de vidrio o ampoulepack, son sometidas 100% a la prueba de integridad?			
12.7.7	¿Se verifica la integridad de los contenedores acorde con los procedimientos establecidos?			
12.7.8	¿El grafado es realizado inmediatamente después de la inserción del tapón (bajo condiciones grado A)?			
12.7.9	¿El equipo empleado para el grafado de viales se encuentra ubicado en una estación separada dotada con una adecuada extracción de aire?			
12.7.10	¿Se rechazan los viales sin tapón o Cuando él mismo ha sido desplazado?			

12.7.11	¿Se previene la contaminación microbiológica durante el proceso de colocación del tapón?			
13.0	BPM AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			
13.1	GENERALIDADES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
13.1.1	¿Dispone de un sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico?			
13.1.2	¿Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua farmacéutica se diseñan, instalan, se comisionan (ponerse en marcha), califican y se mantienen para garantizar la producción confiable de agua de una calidad adecuada?			
13.1.3	¿Se valida el proceso de producción de agua para garantizar que el agua generada, almacenada y distribuida no exceda la capacidad diseñada y cumpla con sus especificaciones?			
13.1.4	¿La capacidad del sistema se diseña para satisfacer la demanda promedio y el flujo máximo de la operación actual?			
13.1.5	¿Todos los sistemas, independientemente de su tamaño y capacidad, tienen recirculación y rotaciones adecuadas para garantizar que el sistema está bien controlado químicamente y microbiológicamente?			
13.1.6	¿El uso de los sistemas después de la validación inicial (calificación de instalación (sus siglas en inglés IQ), calificación operacional (sus siglas en inglés OQ) y calificación de rendimiento (sus siglas en inglés PQ)) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación planificado y no planificado es aprobado por el departamento de garantía de calidad (sus siglas en inglés QA) utilizando documentación de control?			
13.1.7	¿Las fuentes de agua y el agua tratada son monitoreadas regularmente para detectar contaminación química, microbiológica y, según corresponda, de endotoxina?			
13.1.8	¿Se mantienen los registros de los resultados de monitoreo, análisis de tendencias y cualquier acción tomada?			

ANEXO 3

13.1.9	¿Cúando la sanitización química de los sistemas de agua es parte del programa de control de biocontaminación, se sigue un procedimiento validado para garantizar que el proceso de sanitización ha sido efectivo y que el agente sanitizante se ha eliminado efectivamente?			
13.2	AGUA PURIFICADA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
13.2.1	¿El agua purificada a granel se prepara a partir de una fuente de agua potable como agua de alimentación de calidad mínima?			
13.2.2	¿Cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinentes para la pureza química y microbiológica, con la acción adecuada y los límites de alerta?			
13.2.3	¿Está protegida de la recontaminación y la proliferación microbiana?			
13.2.4	¿Los niveles de alerta para el sistema de agua se determinan a partir del conocimiento del sistema?			
13.3	AGUA PARA INYECTABLES (BWFI)			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
13.3.1	¿El agua a granel para inyectables es preparada con agua potable (generalmente con tratamiento adicional) o con agua purificada como agua de alimentación de calidad mínima?			
13.3.2	¿Cuál es el paso de purificación final utilizado para la obtención de BWFI?			
13.3.3	¿BWFI cumple con las especificaciones de la farmacopea pertinente para la pureza química y microbiológica (incluida la endotoxina) con la acción adecuada y los límites de alerta?			
13.3.4	¿BWFI se protege de la recontaminación y la proliferación microbiana?			
13.4	PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
13.4.1	¿Para la preparación de agua purificada se utiliza procesos de intercambio iónico, ósmosis inversa (sus siglas en inglés RO), ultrafiltración y/o electrodeionización y destilación?			

13.4.2	¿Se considera lo siguiente al configurar un sistema de purificación de agua o al definir las especificaciones de los requisitos del usuario (sus siglas en inglés URS)?:			
13.4.3	a) La calidad del agua de alimentación y su variación a lo largo de las estaciones; b) La cantidad de agua requerida por el usuario; c) La especificación de calidad del agua requerida; d) La secuencia de etapas de purificación requeridas; e) El consumo de energía; f) La extensión del pretratamiento requerido para proteger los pasos finales de purificación; g) Optimización del rendimiento, incluido el rendimiento y la eficiencia de los pasos del proceso de tratamiento unitario; h) Puntos de muestreo adecuadamente ubicados, diseñados de tal manera que se evite la posible contaminación			
13.4.4	Los pasos del proceso unitario se proporcionan con la instrumentación adecuada para medir parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH y carbono orgánico total.			
13.4.5	¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados?			
13.4.6	¿Existe evidencia documentada de su eficacia?			
13.5	PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
13.5.1	¿La purificación del agua se realiza mediante destilación o mediante la operación a alta temperatura del equipo de proceso?			
13.5.2	¿Se considera lo siguiente al diseñar un sistema de purificación de agua y definir las especificaciones de los requisitos del usuario?			

13.5.1.	a) La calidad del agua de alimentación b) La especificación de calidad del agua requerida c) La cantidad de agua d) El tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar el ciclo de inicio/stop demasiado frecuente Funciones de purga y descarga. e) Enfriamiento con ventilación para evitar el ingreso de contaminación.			
13.5.3	¿El método para sanitizar cada etapa de purificación está definido e incluye la verificación de la eliminación de los agentes utilizados?			
13.5.4	¿Existe evidencia documentada de la eficacia del método de sanitización?			
14.0	PRODUCCIÓN POR CONTRATO Y ANÁLISIS			
14.1	EL CONTRATO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
14.1.1	¿El contrato entre el contratante y el contratista establece de manera clara las responsabilidades específicas de cada una de las partes involucradas?			
14.1.2	¿Las especificaciones técnicas del contrato son redactadas por individuos competentes con conocimientos adecuados sobre las características específicas de los medicamentos homeopáticos, abarcando aspectos de producción y pruebas de control de calidad?			
14.1.3	¿Se garantiza que todos los acuerdos referentes a la producción y análisis por contrato, así como cualquier modificación propuesta en las especificaciones técnicas u otros aspectos, cumplen con lo establecido en la Notificación Sanitaria presentada ante la Agencia?			
14.1.4	¿En el contrato se establece que los registros de fabricación, análisis y distribución, junto con las muestras de referencia, serán conservados por el contratante o estarán disponibles a su disposición según sea acordado?			
14.1.5	¿El contrato establece claramente la posibilidad para el contratante de realizar auditorías en las instalaciones del contratista?			

ANEXO 3

14.1.6	a) ¿El fabricante cuenta con procedimientos establecidos para la elaboración y actualización de contratos?			
	b) ¿Se mantienen registros actualizados sobre la concertación y revisión de contratos, así como la coordinación de las actividades relacionadas con estos en la empresa?			
14.2	EL CONTRATANTE			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
14.2.1	a) ¿El contratante realiza una evaluación para determinar si el contratista posee la suficiente competencia para llevar a cabo el trabajo o ensayos requeridos?			
	b) ¿Por medio del contrato estipula claramente la obligación del contratista de cumplir con las BPM descritas en la regulación correspondiente?			
14.2.2	¿El contratante proporciona al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo las operaciones especificadas en el contrato de acuerdo con la Notificación Sanitaria y cualquier otro requisito legal correspondiente?			
14.2.3	¿El contratante garantiza que el contratista posee pleno conocimiento de todos los problemas vinculados al producto, trabajo o ensayos que puedan representar riesgos para las instalaciones, equipos, personal, otros materiales o productos adicionales?			
14.2.4	¿El contratante garantiza que todos los productos procesados y materiales suministrados por el contratista cumplen con las especificaciones correspondientes o han sido aprobados para su comercialización por las personas autorizadas?			
14.3	EL CONTRATISTA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
14.3.1	¿El contratista dispone de instalaciones, equipamiento, conocimientos y experiencia adecuados para ejecutar de manera satisfactoria el trabajo asignado por el contratante?			
14.3.2	¿Se asegura de que la producción por contrato se realice exclusivamente a través de un fabricante que tenga la autorización de fabricación requerida?			

ANEXO 3

14.3.4	a) ¿Se garantiza que el contratista no pueda subcontratar total o parcialmente el trabajo asignado por contrato a un tercero sin la evaluación y aprobación previa del contratante?			
	b) ¿Se asegura de que cualquier acuerdo entre el contratista y un tercero permita que este último acceda a la misma información que el contratante en relación con la fabricación o análisis de productos?			
14.3.5	¿El contratista se compromete a no llevar a cabo ninguna actividad que pueda afectar negativamente la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante?			
15.0	DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE			
15.1	DISTRIBUCIÓN			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
15.1.1	¿Se confirma que la distribución del producto se lleva a cabo únicamente después de haber verificado que ha sido revisado y aprobado por el control de calidad?			
15.1.2	¿Se asegura de que cada lote de producto distribuido vaya acompañado de su respectivo Certificado de Calidad?			
15.1.3	¿La distribución de medicamentos homeopáticos se realiza de acuerdo con procedimientos escritos previamente establecidos que incluyan la información estipulada en el literal 3.13.1.3 (Distribución), del Anexo 1?			
15.1.4	¿Se toman las precauciones necesarias durante la distribución para preservar la integridad de los envases de manera adecuada?			
15.1.5	¿Se garantiza que, en caso de que el medicamento necesite condiciones especiales de almacenamiento, dichas condiciones se mantendrán durante su distribución y transporte para evitar exponerlo a condiciones desfavorables que puedan afectar su integridad o eficacia?			
15.1.6	¿Se asegura de que los registros de distribución se conserven durante al menos un año después de la fecha de vencimiento de los productos?			

ANEXO 3

15.1.7	¿Los productos terminados que alcancen su fecha de vencimiento mientras se encuentran en los almacenes del fabricante serán considerados como productos no conformes según las políticas establecidas?			
15.1.8	¿Se garantiza que el fabricante asegura que las entidades encargadas del transporte, almacenamiento y distribución están informadas y conocen las condiciones de conservación específicas establecidas para cada uno de los productos fabricados?			
15.2	TRANSPORTE			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
15.2.1	¿El transporte de los materiales y productos farmacéuticos se realiza sin afectar la integridad de los mismos?			
15.2.2	¿Durante el transporte se mantienen las condiciones de almacenamiento?			
15.2.3	¿Se toman las precauciones necesarias para que los productos sometidos a cadena de frío no entren en estado de congelación?			
15.2.4	¿Se utilizan dispositivos para monitorear la temperatura durante el transporte? ¿Existen registros?			
15.2.5	¿El envío y transporte de materiales y productos farmacéuticos se realiza después de recibir una orden de entrega? ¿Se encuentran documentadas?			
15.2.6	¿Los procedimientos de envío de materiales y productos farmacéuticos se ejecutan tomando en cuenta su naturaleza?			
15.2.7	¿El contenedor brinda una protección adecuada contra las influencias externas y se encuentra etiquetado de forma clara e indeleble?			
15.2.8	¿Los registros utilizados para el envío contienen al menos la siguiente información: -Nombre y dirección del cliente -Fecha de envío -Descripción del producto como: nombre, forma de dosificación y concentración (si corresponde), número de lote y cuantificación			

ANEXO 3

15.2.9	¿Los registros de condiciones de transporte y almacenamiento están disponibles y son de fácil acceso?			
16.0	CONTROL DE CALIDAD			
16.1	GENERALIDADES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
16.1.1	a) ¿Se asegura que los laboratorios de control de calidad están físicamente separados de las áreas de producción?			
	b) ¿Se evidencia que las áreas designadas para realizar los métodos de ensayos microbiológicos, análisis químicos y fisicoquímicos estén separadas entre sí?			
16.1.2	a) ¿Disponen de suficiente espacio para prevenir la mezcla y contaminación cruzada?			
	b) ¿Se asegura la existencia de áreas adecuadas para el almacenamiento de muestras, materiales de referencia (si son necesarios, con refrigeración), solventes, reactivos y registros correspondientes?			
16.1.3	¿Los laboratorios cumplen con el diseño, las dimensiones y con la capacidad de instalar los equipos e instrumentos necesarios, proporcionando suficiente espacio entre ellos para permitir que el personal trabaje cómodamente y se realicen con facilidad los servicios de mantenimiento, calibración y limpieza?			
16.1.4	¿Las muestras de retención de materias primas y productos terminados se almacenan en condiciones óptimas y en un área separada con control de humedad y temperatura, al que solo tiene acceso el personal de calidad?			
16.2	CONTROL DE CALIDAD			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
16.2.1	¿Se asegura que el control de calidad no se restrinja únicamente a las operaciones de laboratorio, sino que esté involucrado en todas las decisiones relacionadas con la calidad del producto?			
16.2.2	¿El fabricante tiene establecida y operativa la función de Control de Calidad dentro de su estructura?			

16.2.3	a) ¿El fabricante cuenta con instalaciones apropiadas, personal capacitado y procedimientos aprobados para llevar a cabo el muestreo, inspección y pruebas de materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y productos terminados?			
	b) ¿Se han calificado los equipos y estandarizado los métodos de ensayo para aquellos que están en la farmacopea, y se han validado para los que no lo están, de acuerdo con los requisitos establecidos?			
	c) ¿Se mantienen registros, ya sea manuales o generados por instrumentos registradores, que evidencien la realización de los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo?			
	d) 1. ¿Los productos terminados cumplen con la composición cualitativa y cuantitativa especificada en la Notificación Sanitaria?			
	d) 2. ¿Los ingredientes utilizados tienen la pureza requerida, los envases son apropiados y las etiquetas están debidamente colocadas de acuerdo con las regulaciones establecidas?			
	e) 1. ¿Se registran adecuadamente los resultados de las inspecciones y ensayos de los materiales, productos intermedios, a granel y terminados para verificar el cumplimiento con las especificaciones?			
	e) 2. ¿Se lleva a cabo un examen exhaustivo del producto que incluye la revisión y evaluación de la documentación de producción relevante y un análisis de las desviaciones con respecto a los procedimientos especificados?			
	f) 1. ¿Se retienen muestras adecuadas de materias primas y productos para permitir el análisis futuro del producto, si fuera necesario?			
	f) 2. ¿Los productos retenidos se conservan en su envase final, a menos que este sea excepcionalmente grande o voluminoso, de acuerdo con los procedimientos establecidos?			

	g) 1. ¿Control de Calidad se encarga de establecer y validar todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar los materiales de referencia, garantizar el etiquetado adecuado de los envases de materiales y productos, supervisar la estabilidad de la cepa homeopática y productos, participar en la investigación de quejas/reclamaciones relacionadas con la calidad del producto, así como participar en el monitoreo ambiental?			
	g) 2. ¿Todas estas operaciones se llevan a cabo de acuerdo con procedimientos escritos y, en caso necesario, se registran?			
	h) ¿El personal de control de calidad tiene acceso a las áreas de producción para llevar a cabo actividades de muestreo e investigación cuando es necesario?			
16.3	CONTROL DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS INTERMEDIOS Y TERMINADOS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
16.3.1	a) ¿En todos los ensayos se siguen las instrucciones establecidas en los procedimientos escritos para cada material o producto?			
	b) ¿El supervisor verifica el resultado de cada ensayo antes de liberar o rechazar el material o producto?			
16.3.2	¿Las muestras recogidas son representativas de los lotes de materiales, siguiendo el procedimiento escrito aprobado?			
16.3.3	a) ¿Se toma especial cuidado durante el proceso de muestreo para evitar la contaminación o mezcla de los materiales, productos o materias primas sujetos al muestreo?			
	b) ¿Se implementan precauciones adicionales para los materiales o materias primas que son excepcionalmente peligrosos o potentes?			

ANEXO 3

16.3.4	¿Cada recipiente de muestra cuenta con una etiqueta que identifica el nombre del material muestreado, el número del lote, el número del recipiente de donde se ha recogido la muestra, la firma de la persona que ha recogido la muestra y la fecha del muestreo, de acuerdo con los procedimientos establecidos?			
16.3.5	¿Antes de liberar una materia prima o material de envase para su uso, se verifica que cumplan con las especificaciones de identidad, actividad, pureza y otros parámetros de calidad descritos en las farmacopeas homeopáticas oficiales vigentes, de acuerdo con la materia prima utilizada, como se establece en los procedimientos correspondientes?			
16.3.6	a) ¿Los resultados fuera de especificaciones obtenidos durante los ensayos de los materiales o productos son investigados de acuerdo con un procedimiento aprobado?			
	b) ¿Se mantienen registros de estas investigaciones?			
16.4	CONTROL DE PROCESO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
16.4.1	¿Los registros de los controles de proceso realizados se mantienen de manera adecuada y forman parte integral de los registros de los lotes, de acuerdo con los procedimientos establecidos?			
16.5	PRODUCTOS TERMINADOS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
16.5.1	¿Antes de autorizar cada lote de medicamento homeopático, se asegura debidamente en el laboratorio que dicho lote cumple con las especificaciones establecidas para el producto final, de acuerdo con los procedimientos establecidos?			
16.5.2	a) ¿Se rechazan los productos que no cumplen con las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes?			
16.6	MUESTRAS DE RETENCIÓN			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC

ANEXO 3

16.6.1	a) ¿Las muestras de retención de cada lote de producto terminado se conservan por al menos un año después de la fecha de vencimiento?			
	b) ¿Estas muestras se mantienen en su envase final y se almacenan de acuerdo con las condiciones recomendadas?			
16.6.2	a) ¿Las muestras de materias primas, tinturas madres y cepas homeopáticas se retienen por al menos un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado correspondiente?			
	b) ¿En el caso de otras materias primas (a excepción de solventes, gases y agua), se retienen por al menos dos años, siempre que su estabilidad lo permita?			
16.6.3	¿La cantidad de muestras de materiales y productos retenidos permite, como mínimo, realizar dos repeticiones completas de todos los ensayos requeridos?			
16.7	ESPECIFICACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
16.7.1	¿Los procedimientos de ensayo descritos en los documentos son validados antes de ser adoptados para los ensayos de rutina?			
16.7.2	a) ¿Se han establecido y autorizado especificaciones fechadas para las materias primas, materiales de envase, productos terminados y, cuando sea apropiado, para productos intermedios o a granel?			
	b) Además, ¿se han definido especificaciones para el agua, solventes y reactivos (por ejemplo, ácidos y bases) utilizados en la producción, conforme a los procedimientos establecidos?			
16.7.3	¿Cada especificación ha sido aprobada, firmada, fechada y está siendo mantenida por la Dirección de Calidad?			
16.7.4	¿Se realiza la debida referencia a la Farmacopea Homeopática, conforme a los procedimientos establecidos, cuando las especificaciones de calidad estén descritas en la misma?			

16.7.5	¿Se utiliza debidamente las Farmacopeas Homeopáticas reconocidas como oficiales de acuerdo con la normativa vigente, según los procedimientos establecidos?			
16.8	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
16.8.1	¿El Control de Calidad efectúa de manera regular la evaluación de la calidad y estabilidad de los medicamentos homeopáticos?			
16.8.2	¿Control de Calidad propone fechas de vencimiento y/o especificaciones sobre el tiempo de conservación basándose en ensayos de estabilidad?			
16.8.3	¿Se asegura que la estabilidad se determine antes de la comercialización y después de cualquier modificación significativa de los procesos, equipos, materiales de envase, etc.?			
16.8.4	¿Se establece y mantiene un programa continuo de estabilidad para cada producto autorizado a comercializar, garantizando que este se extienda hasta el final del período de vigencia?			
16.8.5	a) ¿Se asegura de que la cantidad de lotes y la frecuencia de los ensayos proporcionen suficientes datos para permitir un análisis de tendencia en el programa de estabilidad?			
	b) ¿Se incluye al menos un lote de cada producto terminado por fortaleza y tipo de envase primario utilizado en el programa de estabilidad cada año?			
	c) ¿Se documentan adecuadamente los resultados de estos ensayos en el programa de estabilidad?			
16.8.6	¿Se garantiza que cualquier diferencia entre el protocolo definido para el estudio continuo de estabilidad y el protocolo para el estudio inicial de estabilidad, como se describe en la Notificación Sanitaria, se justificará debidamente?			
16.8.7	a) ¿El fabricante se asegura de elaborar y mantener un informe con los resultados del estudio continuo de estabilidad, que incluye la evaluación de los datos y las conclusiones?			

	b) ¿Este informe está disponible para su revisión por parte de las autoridades competentes?			
16.9	MUESTRAS Y ESTÁNDARES DE REFERENCIA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
16.9.1	¿Se garantiza que el o los estándares de referencia son de la calidad adecuada para cumplir con su propósito?			
16.9.2	¿Los estándares de referencia son almacenados en condiciones apropiadas para prevenir la degradación?			
16.9.3	a) ¿Se asegura que en la etiqueta de los estándares de referencia se indique claramente la fecha de caducidad y/o revalidación?			
16.9.4	¿Se establecen materiales de referencia secundarios o de trabajo mediante la aplicación de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares para garantizar su estandarización?			
16.9.5	¿Están estandarizados los materiales de referencia preparados por el fabricante contra un material de referencia oficial?			
16.10	REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
16.10.1	¿Se mantienen registros para la recepción y preparación de los reactivos y medios de cultivo, como parte de los procedimientos de cumplimiento?			
16.10.2	¿Se cumple con la preparación y etiquetado adecuados de los reactivos según los procedimientos escritos establecidos?			
16.10.3	¿Se sigue los procedimientos establecidos para la preparación, esterilización, identificación y conservación de los medios de cultivo como parte de las prácticas de cumplimiento?			
16.11	MATERIAL DE EMBALAJE Y ETIQUETADO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
	a) ¿Las etiquetas colocadas en los contenedores, equipos o instalaciones son claras y cumplen con las especificaciones establecidas por el fabricante?			

16.11.1	b) ¿Se utilizan colores además de palabras en las etiquetas para indicar condiciones o estados, como cuarentena, aprobado, rechazado o limpio, de acuerdo con las prácticas de cumplimiento?			
17.0	AUTOINSPECCIÓN			
17.1	AUDITORÍAS INTERNAS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
17.1.1	¿El programa de autoinspección está diseñado de manera que puede identificar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y recomendar las medidas correctivas necesarias?			
17.1.2	¿Se cumple con la frecuencia de autoinspección, y se lleva a cabo como mínimo una vez al año, según lo establecido en el procedimiento correspondiente?			
17.1.3	¿Se llevan a cabo autoinspecciones en caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o cuando las autoridades sanitarias anuncian una inspección?			
17.1.4	¿Se ha designado un equipo de autoinspección compuesto por expertos en sus respectivos campos y con conocimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, pudiendo incluir personas del establecimiento fabricante o externas a él?			
17.1.5	¿Se han establecido procedimientos escritos para la autoinspección que proporcionen un conjunto mínimo de normas y requisitos uniformes, cubriendo al menos los puntos de las Buenas Prácticas de Manufactura?			
17.1.6	¿Después de finalizar la autoinspección, se elabora un informe que incluye los resultados, evaluaciones, conclusiones y las acciones correctivas recomendadas derivadas de la autoinspección?			
17.1.7	¿Se realiza una auditoría de calidad como complemento a las autoinspecciones, que implica un examen y evaluación de todo o parte del sistema de gestión de la calidad con el propósito específico de mejorarlo?			

ANEXO 3

17.1.8	¿Existe un programa de auditorías internas que cubre todas las actividades de la empresa, teniendo en cuenta el estado y la importancia de los procesos y áreas a auditar, así como los resultados de auditorías anteriores?			
17.1.9	¿El fabricante planifica y lleva a cabo auditorías internas, estableciendo y manteniendo procedimientos y registros actualizados que definan los criterios de auditoría y la metodología a seguir para asegurar la objetividad e imparcialidad de dichas auditorías?			
17.1.10	¿Las auditorías internas son coordinadas y dirigidas por personal de la Dirección de Aseguramiento de Calidad que ha sido calificado previamente como auditor por una organización externa autorizada para realizar dicha calificación?			
17.1.11	¿El equipo auditor puede estar compuesto por personal de diferentes áreas, asegurando que los auditores no evalúen sus propias actividades y que hayan sido calificados previamente como auditores, incluso si la calificación se obtuvo a través de capacitación y evaluación interna en la propia empresa?			
17.1.12	¿El fabricante mantiene registros actualizados de los auditores calificados dentro de la empresa?			
17.1.13	¿El equipo auditor elabora un informe final de la auditoría que incluye los resultados y conclusiones obtenidos durante el proceso de auditoría?			
17.1.14	¿La dirección responsable del área auditada garantiza que se tomen acciones inmediatas para eliminar las no conformidades detectadas y abordar sus causas después de una auditoría?			
17.1.15	¿Se llevan a cabo actividades de seguimiento que abarcan la verificación de las acciones tomadas, y se genera un informe detallado que documenta los resultados de dicha verificación?			
17.1.16	¿Las auditorías se realizan también a proveedores y contratistas cuando es necesario?			

AUDITORÍAS Y APROBACIÓN DE LOS PROVEEDORES				
17.2	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
17.2.1	¿La Dirección de Aseguramiento de Calidad, en colaboración con los demás departamentos relacionados con la fabricación, asume la responsabilidad de aprobar a los proveedores que suministrarán materias primas y materiales de envase de acuerdo con las especificaciones establecidas?			
17.2.2	a) ¿Todos los proveedores son evaluados antes de ser aprobados e incluidos en la lista de proveedores aprobados?			
	b) ¿Se determina la capacidad del proveedor para cumplir con los estándares de las Buenas Prácticas de Manufactura, especialmente en lo que respecta a cepas homeopáticas o tinturas madres?			
ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS				
18.0	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
a)	¿El laboratorio fabricante establecerá y mantendrá procedimientos y registros actualizados para la implementación de acciones correctivas y preventivas, así como para verificar la efectividad de dichas acciones?			
ACCIONES CORRECTIVAS				
18.1	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
18.1.1	a) ¿El laboratorio fabricante toma acciones para eliminar la causa de las no conformidades con el objetivo de prevenir su recurrencia?			
	b) ¿Las acciones correctivas adoptadas son apropiadas en relación con los efectos de las no conformidades identificadas?			
ACCIONES PREVENTIVAS				
18.2	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
18.2.1	a) ¿El laboratorio fabricante toma medidas para eliminar las causas de posibles no conformidades con el propósito de prevenir su ocurrencia?			
	b) ¿Se asegura de que las acciones preventivas sean adecuadas en relación con los posibles efectos de los problemas identificados?			
19.0	DOCUMENTACIÓN			

ANEXO 3

19.1	GENERALIDADES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.1.1	¿Se garantizará la trazabilidad de todos los documentos relacionados con cualquiera de las etapas de la fabricación del medicamento por parte del fabricante?			
19.1.2	¿El fabricante cuenta con un sistema que establece los procedimientos y registros para la elaboración, revisión, modificación, reproducción, control, conservación, distribución y derogación de la documentación?			
19.1.3	a) ¿Los documentos presentan un formato uniforme y son aprobados, firmados y fechados por las personas designadas en un lugar fácilmente identificable del documento?			
	b) ¿Se garantiza que ningún documento se modifica sin autorización y aprobación?			
19.1.4	a) ¿Se garantiza que solo las ediciones actualizadas de los documentos estén disponibles en cada puesto de trabajo y sean conocidas por el personal correspondiente?			
	b) ¿La documentación no válida u obsoleta se retira inmediatamente de todos los puestos de trabajo donde se haya distribuido y, cuando sea necesario, se reemplaza por la documentación vigente?			
	c) ¿Se supervisan estas acciones y se deja evidencia documentada de las mismas?			
19.1.5	¿Cualquier modificación realizada a un documento se firma y fecha, de modo que pueda leerse la información original que ha sido modificada?			
19.1.6	a) ¿Se mantienen registros de todas las acciones realizadas de manera que todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de los medicamentos homeopáticos sean trazables?			
	b) ¿Los registros se retienen hasta un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado?			

19.1.7	¿El documento original de las especificaciones y los procedimientos derogados se identifican y conservan en archivo pasivo por un mínimo de dos años, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
19.1.8	¿La documentación se archiva de manera segura y está fácilmente accesible para inspecciones autorizadas, investigaciones u otros fines que puedan surgir?			
19.2	DOCUMENTOS LEGALES Y REGULATORIOS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.2.1	a) ¿El fabricante asegura tener las versiones vigentes de las leyes, resoluciones, reglamentos, regulaciones, normas nacionales e internacionales, y otras disposiciones aplicables a la actividad específica que realiza, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
	b) ¿Se asegura de tener 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, así como la descripción y los requisitos de calificación de los puestos de trabajo, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
	c) ¿Se cuenta con el nombramiento oficial del director y del personal clave como parte de los requisitos de cumplimiento?			
	d) ¿Se tienen planos oficiales y flujos de personal y procesos en las áreas como parte de los requisitos de cumplimiento?			
	e) ¿Se mantienen actualizados y disponibles los Certificados y Licencias otorgados por autoridades nacionales o extranjeras, así como los informes de inspecciones y auditorías efectuados por las mismas, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
	f) ¿Se asegura de tener el Expediente Maestro de la instalación y los Expedientes de Registro de los productos como parte de los requisitos de cumplimiento?			

ANEXO 3

	g) ¿Se cumplen y mantienen de manera adecuada los contratos de cualquier índole, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
19.3	EXPEDIENTE MAESTRO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.3.1	¿Cada producto cuenta con un Expediente Maestro oficialmente aprobado, que incluye como mínimo los caracteres que se detallan en el numeral 17.3.1, literal del i al vi del Anexo 1?			
19.4	EXPEDIENTE MAESTRO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.4.1	¿El fabricante establece y mantiene los Procedimientos Normalizados de Operación, así como los registros asociados, en las diversas actividades de la organización, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
19.4.2	¿Todos los registros están diseñados de manera que contengan información suficiente para garantizar una adecuada trazabilidad de las actividades, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
19.5	ESPECIFICACIONES PARA LAS MATERIAS PRIMAS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.5.1	¿Las especificaciones de cada materia prima utilizada incluyen, como mínimo, la información del numeral 3.17.5.1 del Anexo 1, cumpliendo así con los requisitos establecidos?			
19.5.2	¿Los documentos que describen los procedimientos de ensayos indican la frecuencia exigida para el reensayo de cada una de las materias primas, de acuerdo con lo determinado por su estabilidad, cumpliendo así con los requisitos establecidos?			
19.6	ESPECIFICACIONES PARA LA TINTURA MADRE			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.6.1	¿La Tintura Madre utilizada para la producción de medicamentos homeopáticos cumple con las especificaciones y los requisitos de calidad de la farmacopea oficial en uso o de otros documentos reconocidos oficialmente, de acuerdo con los requisitos de cumplimiento?			
19.7	ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS INTERMEDIOS			

ANEXO 3

19.7	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.7.1	¿Existen especificaciones para los productos intermedios que incluyan índices de calidad y sus límites de aceptación una vez realizada la dilución o trituración de las tinturas madres o cepas homeopáticas, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
19.8	ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS TERMINADOS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.8.1	¿Las especificaciones para los productos terminados incluyen los caracteres del numeral 3.17.8.1, de los literal de la a al h del Anexo?			
19.9	ESPECIFICACIONES PARA LOS MATERIALES DE ENVASE			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.9.1	¿Las especificaciones para los materiales de envase primarios e impresos, cuando sea pertinente, contienen una descripción de los mismos 3.17.9.1 del Anexo 1, cumpliendo así con los requisitos de cumplimiento establecidos?			
19.9.2	a) ¿Los materiales de envase se ajustan a las especificaciones y son compatibles con el material y/o medicamento homeopático que contendrán?			
	b) ¿Se examinan estos materiales con respecto a sus especificaciones, asegurándose de que no tengan defectos importantes y de que las marcas que los identifican sean correctas, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
19.10	FÓRMULA MAESTRA			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.10.1	¿La fórmula maestra incluye los literales expuestos en el numeral 3.17.10.1 del Anexo 1?			
19.11	INSTRUCCIONES DE ENVASADO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
	a) ¿Se establecen formalmente las instrucciones de envasado, debidamente autorizadas para cada producto, tamaño y tipo de envase?			

19.11.1	Estas instrucciones, ¿incluyen o hacen referencia a los elementos necesarios del numeral 3.17.11 del Anexo 1, cumpliendo así con los requisitos de cumplimiento establecidos?			
19.12	PRODUCTO TERMINADO			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
19.12.1	Productos intermedios			
a)	¿Los productos intermedios son claramente identificados y mantenidos en las condiciones especificadas para cada producto, conforme a los requisitos de cumplimiento establecidos?			
b)	¿Los productos intermedios adquiridos como tales son manipulados y recibidos de manera que cumplen con los procedimientos establecidos, tratándolos como si fueran materias primas, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
19.12.2	Productos terminados			
a)	¿Se mantienen los productos terminados en cuarentena hasta su liberación final, después de lo cual son almacenados como existencia utilizable, cumpliendo con las condiciones establecidas por el fabricante, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
b)	¿La evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria para la liberación de estos productos para su venta se describen de manera detallada en el apartado "Liberación de lotes", cumpliendo así con los requisitos de cumplimiento establecidos?			
19.12.3	Materiales rechazados			
a)	¿Los materiales y productos rechazados son claramente identificados como tales y almacenados de manera separada en áreas restringidas, cumpliendo así con los requisitos de cumplimiento establecidos?			
b) 1	¿Los materiales y productos rechazados son devueltos a los proveedores o destruidos en el menor tiempo posible?			
b) 2	¿Cualquiera que sea la determinación adoptada está aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
20.0	RETIRO DEL MERCADO			

20.1	GENERALIDADES			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
20.1.1	¿Se han establecido Procedimientos Operativos Estándar (POE) para el almacenamiento de los productos homeopáticos retirados del mercado, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
20.1.2	¿El área designada para el almacenamiento de productos está separada y cumple con las condiciones de almacenamiento adecuadas para el producto, durante el tiempo en que se decide su destino, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
20.1.3	¿Se establecen acciones correctivas para abordar las causas que llevaron al retiro del mercado del producto, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
20.1.4	¿Se cuenta con un sistema que posibilite la retirada oportuna de cualquier lote de la venta o suministro, cumpliendo así con los requisitos de cumplimiento?			
20.1.5	¿Existe un sistema establecido para retirar productos del mercado de manera rápida y efectiva cuando se tiene conocimiento o sospecha de que los mismos están defectuosos?			
20.1.6	¿La persona autorizada asume la responsabilidad de ejecutar y coordinar los retiros del mercado?			
20.1.7	¿Se han establecido procedimientos escritos para la organización de cualquier actividad de retirada, los cuales son revisados y actualizados periódicamente?			
	¿Estos procedimientos incluyen la instrucción de almacenar los productos retirados en un área segura y segregada hasta que se determine su destino final, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
20.1.8	¿El desarrollo del proceso de retiro es monitoreado y registrado, incluyendo los registros la disposición o decisión tomada respecto al producto?			

ANEXO 3

20.1.9	¿Se emite un informe final sobre el proceso de retiro que incluye una reconciliación entre las cantidades de productos distribuidos y retirados, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
20.1.10	¿Se realiza periódicamente una revisión y evaluación de la eficacia del sistema de retiro?			
20.2	PRODUCTOS RETIRADOS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
20.2.1	¿Se asegura de que los productos retirados sean identificados y almacenados separadamente en un área segura hasta que se determine su destino, evitando en todo caso el reproceso?			
20.3	PRODUCTOS DEVUELTOS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
20.3.1	¿Los productos devueltos provenientes del mercado son eliminados y se registran adecuadamente todas las acciones realizadas, como parte de los requisitos de cumplimiento?			
21.0	QUEJAS/RECLAMOS			
	REQUERIMIENTO	SI	NO	NC
21.1	¿Todas las quejas, reclamaciones y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos son revisadas cuidadosamente de acuerdo con procedimientos escritos y se toman las acciones correctivas necesarias?			
21.2	¿Se designa una persona responsable de atender todas las quejas y reclamaciones, así como de decidir qué medidas deben adoptarse?			
	¿Esta persona cuenta con la capacitación y/o experiencia adecuada en el control de calidad de productos homeopáticos?			
21.3	¿Cuando la queja o reclamación se relaciona de alguna manera con la efectividad terapéutica del producto o con reacciones o eventos adversos, se informa a la ARCSA a través del sistema establecido para la información sobre reacciones adversas?			

ANEXO 3

21.4	¿Se ha establecido el procedimiento para comunicar a la Autoridad sobre cualquier reclamo que resulte en un retiro o restricción en el suministro de productos, y se cuentan con los formatos necesarios que faciliten dicha actividad?			
21.5	¿Se realiza una investigación para determinar si la reacción o evento adverso se debe a un problema de calidad?			
21.5	¿Se verifica si tales reacciones o eventos adversos ya han sido reportados en la literatura o si se trata de una observación nueva?			
21.6	¿Existen procedimientos escritos que describen las medidas a adoptar, incluida la consideración del retiro de productos, en caso de una queja o reclamación relacionada con posibles defectos del producto?			
21.7	¿Cualquier queja o reclamación relacionada con el defecto en un producto se registra e investiga minuciosamente, incluyendo la comparación con las muestras de referencia conservadas del mismo lote?			
	¿La persona responsable de la Dirección de Calidad participa permanentemente en tales investigaciones?			
21.8	¿Después de la investigación y evaluación de la queja o reclamación, se toman las acciones de seguimiento necesarias, incluyendo el posible retiro del producto cuando sea apropiado?			
21.9	¿Se registran todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja o reclamación, y estas se referencian en los correspondientes registros de lotes?			
21.10	¿Se revisan regularmente los registros de quejas o reclamaciones con el propósito de identificar indicios de problemas específicos o recurrentes que necesiten atención especial y puedan justificar el retiro de productos del mercado?			

Firma del Director Técnico

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria		AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA				CÓDIGO: XXXXX	
		LISTA DE PRODUCTOS QUE ELABORA O MAQUILA EL ESTABLECIMIENTO O POR INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS				F.REVISIÓN: XX-XX-XX	
						VERSIÓN: 1.0	
Nº	NOMBRE DEL PRODUCTO	NÚMERO DE NOTIFICACIÓN SANITARIA	VIGENCIA DEL NOTIFICACIÓN SANITARIA	NOMBRE DE LA CEPA HOMEOPÁTICA/TINTURA MADRE	FORMA FARMACÉUTICA	PRESENTACIÓN COMERCIAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
DATOS REPRESENTANTE LEGAL				DATOS DIRECTOR TÉCNICO			
_____ FIRMA NOMBRE: NRO. CÉDULA DE IDENTIDAD:				_____ FIRMA NOMBRE: NRO. CÉDULA DE IDENTIDAD:			

ANEXO 5: GUÍA DE USUARIO

Guía para la Elaboración del Archivo Maestro del Sitio de fabricación

Versión [1.0]

Febrero, 2024

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.



ANEXO 5

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO
DEL SITIO DE FABRICACIÓN

CONTENIDO

1. OBJETIVO 2
2. INFORMACIÓN REQUERIDA EN EL ARCHIVO MAESTRO (SITE MASTER FILE) 2

BORRADOR

ANEXO 5

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO
DEL SITIO DE FABRICACIÓN

1. OBJETIVO

Indicar al usuario externo de forma detallada, la información que debe contener el archivo maestro a presentar a la ARCSA para poder obtener o renovar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios farmacéuticos de medicamentos homeopáticos.

2. INFORMACIÓN REQUERIDA EN EL ARCHIVO MAESTRO (SITE MASTER FILE)

2.1. INFORMACIÓN GENERAL DE LA COMPAÑÍA

- a) Nombre y razón social de la empresa (*Colocar como Anexo 1 Copia del Certificado de Constitución de la empresa*);
- b) Nombre del representante legal de la empresa;
- c) Dirección de la empresa (incluir las direcciones de todas las localidades que posee la firma y laboratorios de control);
- d) Nombre completo, cargo que ocupa, correo electrónico, número de teléfono y fax del contacto perteneciente a la empresa disponible las 24 horas, en caso de productos defectuosos o retiro de mercado;
- e) Actividades autorizadas en la empresa;
- f) Número de permiso de funcionamiento;
- g) Breve descripción de las actividades de elaboración, importación, exportación, distribución y otras actividades autorizadas por la Autoridad Sanitaria Competente y por autoridades extranjeras;
- h) Indicar, si hubiere, listado de inspecciones de BPM realizadas en la/s planta/s en los últimos 5 años incluyendo fechas (de inicio y finalización) y nombre/país cuya Autoridad Competente ha realizado la inspección (*Colocar como Anexo 2 Copia del certificado de BPM (GMP) vigente*);
- i) Otras actividades desarrolladas por la empresa
- j) Descripción de otras actividades no farmacéuticas desarrolladas en la planta, si las hubiera.

2.2. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DE LA EMPRESA

2.2.1. Sistema de calidad de la empresa

- a) Breve descripción del Sistema de Calidad de la empresa con referencia a los estándares utilizados;
- b) Información de actividades para las cuales la empresa se haya acreditada y/o certificada; incluir fechas y contenido de las acreditaciones/certificaciones y nombres de los organismos de acreditación/certificación;
- c) Responsabilidades del área de Garantía/Aseguramiento de la Calidad. Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de calidad, incluyendo a la alta gerencia.

ANEXO 5

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO
DEL SITIO DE FABRICACIÓN

2.2.2. Liberación de productos terminados

- a) Descripción detallada de los requerimientos de calificación (experiencia educativa y laboral) del/los Responsable(s) Técnico(s)/Persona(s) Autorizada(s) responsable de la aprobación y liberación de los productos al mercado;
- b) Descripción General del procedimiento de aprobación y liberación de lotes;
- c) Rol desempeñado por Director Técnico, Jefe de Aseguramiento de calidad, Jefe de Control de Calidad y Jefe de Producción, en relación con la cuarentena y la liberación de productos terminados y en la evaluación del cumplimiento de la Notificación Sanitaria;
- d) En caso de que estén involucrados varios Responsables Técnicos/Personas Autorizadas describir los acuerdos entre ellos.

2.2.3. Gestión de proveedores y terceros contratados (Proveedores de servicios y/o sistemas, elaboradores de materiales de partida y otros

- a) Breve descripción de la cadena de suministro y del programa de auditorías externas;
- b) Breve descripción de los sistemas de calidad utilizados para calificar a los contratados, elaboradores y/o proveedores de las materias herbales y otros elaboradores/ proveedores de materiales críticos (ej.: excipientes, materiales impresos, envases primarios, entre otros);
- c) Descripción de las medidas adoptadas cuando se sospecha o se identifican productos, graneles, materiales herbales o excipientes fraudulentos o falsificados;
- d) Describir las actividades contratadas de asistencia científica, analítica o técnica en relación a producción y análisis;
- e) Listado de proveedores y terceristas contratados para fabricación (incluye acondicionamiento) y/o control, especificando para cada caso razón social, dirección, persona de contacto, número de teléfono, correo electrónico, número de fax y detalle de las actividades contratadas;
- f) Breve resumen de las responsabilidades compartidas entre el contratante y el contratado con respecto al cumplimiento de la Notificación Sanitaria (si no se ha incluido ya en el punto 2.2.2.

2.2.4. Gestión de riesgos para la calidad (GRC)

- a) Breve descripción de las metodologías de gestión de riesgos para la calidad utilizadas por la empresa. Descripción de las responsabilidades;
- b) Alcance y objetivo en GRC incluyendo breve descripción de cualquier actividad que se realice ya sea a nivel local, así como a nivel corporativo, cuando corresponda.

2.2.5. Revisión de la calidad de productos

- a) Breve descripción de las metodologías utilizadas.

ANEXO 5

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO
DEL SITIO DE FABRICACIÓN

2.3. PERSONAL

- 2.3.1. Organigrama. *(Colocar como Anexo 3 el organigrama de la empresa incluyendo Garantía/Aseguramiento de Calidad, producción, control de calidad, depósitos/distribución, ingeniería/mantenimiento y demás áreas relacionadas. Incluir cargos jerárquicos, el/los Responsable/s Técnico/s, y Persona/s Autorizada/s. En cada caso indicar el número total de empleados discriminando número de profesionales, técnicos, operarios calificados y operarios comprometidos en gestión de calidad, producción, control de calidad, almacenamiento y distribución respectivamente. Consignar los nombres de Jefes o Gerentes de cada área y supervisores solamente.*
- 2.3.2. Describir para el Personal Clave, experiencia y responsabilidades.
- 2.3.3. Descripción de horario/turnos de trabajo.

2.4. INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO

2.4.1. Instalaciones

- a) Breve descripción de la/s planta/s; superficie (cubierta y total) del sitio y lista de edificios. En caso de utilizarse diferentes edificios para la producción destinada a diferentes mercados, identificarlos e indicarlo. Consignar además antigüedad edilicia, ubicación y descripción de los alrededores (ej.: zona industrial, residencial, parque industrial, proximidad de otras industrias, entre otros).
- b) Lay out sencillo de las áreas productivas con indicación de la escala (no se requieren planos de estructura o de ingeniería).
- c) Adjuntar diagramas de circulación de personal y materiales en la planta. Indicar las actividades realizadas en cada área (ej.: mezclado, llenado, almacenamiento, empaque, control de calidad, etc.) y en el caso de áreas clasificadas indicar su clasificación y los diferenciales de presión respecto de áreas adyacentes.
- d) Breve descripción de los sistemas de tratamiento de aire (HVAC): indicar requerimientos del suministro de aire, temperatura, humedad, diferenciales de presión, tasas de recambio de aire y la política de recirculación del aire (%) debidamente justificados. Se deberá dar más detalles en el caso de áreas críticas (áreas controladas con potencial riesgo de contaminación) o para áreas especiales destinadas por ejemplo a productos tóxicos, potentes, sensibilizantes, etc.
- e) Breve Descripción del/los sistema/s de tratamiento/s y distribución de agua. Describir la calidad de agua producida. *(Colocar como anexo 4 lay out del/los sistema/s de tratamiento y distribución de agua indicando puntos de muestreo).* En el caso de sistemas con almacenamiento de agua y recirculación debe indicarse la temperatura de recirculación, mantenimiento y la temperatura en el punto de retorno.
- f) Breve descripción de otros servicios relevantes, como vapor, vapor limpio, aire comprimido, nitrógeno, etc.

ANEXO 5

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO
DEL SITIO DE FABRICACIÓN

2.4.2. Equipos

(Colocar como Anexo 5 listado de equipos más relevantes de producción y del laboratorio de control de calidad indicando los instrumentos / componentes críticos, y fecha de la última calificación)

- a) Descripción del sistema de mantenimiento preventivo, responsabilidades y registro;
- b) Breve descripción de la política general de la empresa para calificaciones, validaciones y calibraciones;
- c) Limpieza y Sanitización: Breve descripción del/los método/s de limpieza y sanitización de superficies en contacto con producto (ej.: Limpieza manual, limpieza automática in situ, etc.);
- d) Política de validación de la limpieza de la compañía y métodos de evaluación para comprobar la eficacia de la misma;
- e) Agentes de limpieza y calidad del agua empleada en la limpieza;
- f) Sistemas informáticos críticos para las BPM (GMP). Breve descripción de los sistemas informáticos críticos para las BPM (GMP) si aplica, y política de validación de los sistemas informáticos, si aplica.

2.5. DOCUMENTACIÓN

- a) Descripción del sistema de documentación de la empresa (ej.: electrónico, manual);
- b) Cuando los documentos y registros se almacenan en archivos fuera la planta, (incluyendo datos de Farmacovigilancia, si es aplicable): Listado de los tipos de documentos/registros; Nombre y dirección del sitio de almacenamiento y estimado de recuperación de los documentos archivados fuera de la instalación;
- c) Breve descripción de los sistemas de preparación, revisión, liberación, distribución, control y archivo de los documentos. (Colocar como anexo 6 listado de procedimientos de trabajos generales y específicos).

2.6. PRODUCCIÓN

2.6.1. Tipo de productos elaborados incluyendo:

- Listado de formas farmacéuticas de los productos homeopáticos que son elaborados en el sitio. (Colocar como anexo 7 listado de Productos)
- Listado de formas farmacéuticas de productos homeopáticos de investigación elaborados en el sitio para ensayos clínicos y en caso de ser en áreas diferentes a las de elaboración con fines comerciales, suministrar información de dichas áreas productivas y del personal involucrado.

2.6.2. Validación de procesos

- a) Breve descripción de cada una de las líneas productivas.

ANEXO 5

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO
DEL SITIO DE FABRICACIÓN

- b) Breve descripción de la política de validación de procesos de elaboración de productos.
- c) Política de reproceso o retrabajo

2.6.3. Gestión de materiales y almacenamiento

- a) Procedimiento de manejo de materias primas, materiales de envase y empaque, materiales semielaborados y a granel y productos terminados incluidos el muestreo, la cuarentena, la liberación y almacenamiento.
- b) Descripción del sistema empleado para el almacenamiento y control de existencias de insumos y productos (físico o por sistema informático);
- c) Procedimientos para el manejo de materiales y productos rechazados.

2.7. CONTROL DE CALIDAD

Descripción de las actividades de Control de Calidad llevadas a cabo en la/s planta/s respecto a ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos.

2.8. DISTRIBUCIÓN, RECLAMOS, DEFECTOS DE CALIDAD DE PRODUCTOS Y RETIROS DEL MERCADO

2.8.1. Distribución

- a) Indicar si existe otra/s empresa/s involucrada/s en la distribución de los productos y de qué tipo de empresa se trata; indicar la dirección de las empresas hacia las cuales los productos son enviados.
- b) Descripción del sistema utilizado para verificar que cada comprador/destinatario cuenta con el derecho legal de recibir productos medicinales del productor.
- c) Breve descripción de los controles efectuados durante el tránsito, por ejemplo, monitoreo y control de temperatura.
- d) Describir el sistema de trazabilidad de los registros de distribución completa de un lote desde la empresa hasta los clientes y la evaluación de la efectividad de dicho sistema.
- e) Describir las medidas adoptadas para evitar que los productos ingresen en la cadena de suministro ilegal.

2.8.2. Reclamos, defectos de calidad y retiro de productos: Breve descripción de los sistemas para el manejo de quejas/reclamos, defectos de productos y retiro de productos del mercado

2.9. AUTOINSPECCIONES

Breve descripción del sistema de autoinspección, enfocado en los criterios usados para seleccionar las áreas que se someten a autoinspección, disposiciones prácticas y actividades de seguimiento.

ANEXO 5

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL ARCHIVO MAESTRO
DEL SITIO DE FABRICACIÓN

2.10. ANEXOS

- Anexo 1.- Copia del Certificado de Constitución de la empresa.
- Anexo 2.- Copia del certificado de BPM (GMP) vigente.
- Anexo 3.- Organigrama de la empresa.
- Anexo 4.- Lay out del/los sistema/s de tratamiento y distribución de agua indicando puntos de muestreo).
- Anexo 5.- Listado de equipos más relevantes de producción y del laboratorio de control de calidad indicando los instrumentos / componentes críticos, y fecha de la última calificación
- Anexo 6.- Listado de procedimientos de trabajos generales y específicos
- Anexo 7.- Listado de productos

BORRADOR

ANEXO 6

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria		AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA-ARCSA		CÓDIGO:	
		LISTADO DE VEHÍCULOS PROPIOS Y/O TERCERIZADOS		F. REVISIÓN: VERSIÓN:	
1	VEHÍCULOS PROPIOS				
Placa del vehículo	Número de container	Tipo de Producto	Condiciones de temperatura del producto a transportar	Observaciones	
2	VEHÍCULOS TERCERIZADOS				
Nro. de certificado de la empresa transportista	Número de container	Tipo de Producto	Condiciones de temperatura del producto a transportar	Observaciones	
DATOS REPRESENTANTE LEGAL			DATOS DIRECTOR TÉCNICO		
_____ FIRMA			_____ FIRMA		
NOMBRE: NRO. CÉDULA DE IDENTIDAD:			NOMBRE: NRO. CÉDULA DE IDENTIDAD:		

ANEXO 7

FORMATO DE SOLICITUD PARA LA MODIFICACIÓN AL CERTIFICADO
DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTO
HOMEOPÁTICO

Ciudad, DM dd/mm/aa

DIRECTOR TÉCNICO DE BUENAS PRÁCTICAS Y PERMISOS

Agencia Nacional De Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA. Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

Mediante la presente me dirijo a usted, para solicitar la modificación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Farmacéuticos de Productos Homeopáticos, correspondiente a la empresa (*razón social del laboratorio farmacéutico*)....., Establecimiento Nro....., RUC....., permiso de funcionamiento Nro....., ubicado en la Provincia....., Cantón....., Parroquia....., Ciudad....., en la dirección.....

Tipo de modificación a realizar:

Para los fines pertinentes se adjunta la documentación que respalda los requerimientos solicitados por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria para dar inicio el proceso.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

NOMBRE:
REPRESENTANTE LEGAL
CI:

NOMBRE:
DIRECTOR TÉCNICO
CI: